

Diplomarbeit

**Anti-VEGF Behandlungsfrequenz bei exsudativer  
altersabhängiger Makuladegeneration über drei  
Jahre im Routinebetrieb**

eingereicht von

**Rainer Hesse**

Mat.Nr.: 0334552

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt auf der

**Universitäts - Augenklinik**

unter der Anleitung von

**Univ. - Prof. Dr. Anton Haas**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

# Zusammenfassung

Anti-VEGF Behandlungsfrequenz bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration über drei Jahre im Routinebetrieb.

Einleitung: Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache älterer Menschen in den Industriestaaten. Die intravitreale Applikation von Anti-VEGF Substanzen stellt die Therapie der Wahl bei exsudativer AMD dar. In dieser Arbeit soll nun erstmals die durchschnittliche Anzahl der Bevacizumab-Behandlungen pro Patienten in den ersten drei Behandlungsjahren im Routinebetrieb untersucht werden.

Methoden: Bei dieser retrospektiven Studie wurden die Krankengeschichten von 1364 Patienten, mit der Diagnose exsudativer AMD, an der Universitäts-Augenklinik-Graz evaluiert. Ausschlusskriterien waren eine bereits erhaltene photodynamische Therapie oder Laserkoagulation am betroffenen Auge. Alle Augen, die zumindest eine intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) zwischen April 2006 und März 2009 erhielten, fielen in die Studie. Nach der ersten Dreierserie und nach jeder weiteren Bevacizumab-Behandlung wurden die Patienten vom niedergelassenen Facharzt kontrolliert und bei Visusverschlechterung oder klinischen Zeichen einer Aktivität für eine neuerliche Therapie zugewiesen.

Resultate: Im Schnitt wurden im ersten Jahr 3,18, im zweiten Jahr 0,7 und im dritten Jahr 0,34 intravitreale Bevacizumab-Applikationen verabreicht. 86% der Patienten, die über drei Jahre untersucht wurden, erhielten im dritten Jahr keine Applikation mehr. Die Anzahl der IVOMs war am zweiten betroffenen Auge höher als am ersten.

Diskussion: Prospektive Vergleichsstudien zeigen eine höhere Anzahl an IVOMs, die von 3,4 bis 5,0 im ersten Jahr reicht. Im zweiten Jahr gibt es nur eine Arbeit, die die durchschnittliche Anzahl an intravitrealen Bevacizumab-Applikationen mit 1,5 beschreibt. Es gibt keine aktuelle Studie, die auf die Anzahl der verabreichten Bevacizumab-Applikationen im dritten Jahr eingeht. Diese Arbeit zeigt, dass im Routinebetrieb die Anzahl der Applikationen niedriger ist als unter Studienbedingungen, sicherlich teilweise bedingt durch fehlende OCT- und

Fluoreszenzangiographiekontrollen im niedergelassenen Bereich, die eine zeitgerechte Zuweisung der Patienten zur Wiederbehandlung ermöglichen.

## Abstract

Frequency of Anti-VEGF routine treatment for neovascular age-related macular degeneration over 3 years.

Background: Age-related macular degeneration is the most common reason for blindness in elderly people in the developed world. The intravitreal application of Anti-VEGF substances is the therapy of choice for patients with exudative AMD. This study analyses the average number of bevacizumab injections for patients in the first three years of routine treatment for the first time.

Methods: In this retrospective study the clinical records of 1364 patients with exudative AMD were reviewed at the Department of Ophthalmology between April 2006 and March 2009. All eligible eyes treated with at least one intravitreal bevacizumab application in that time were included in this study. Exclusion criteria were previous photodynamic therapy or laser coagulation in the affected eye. After the first three injections and after every additional bevacizumab treatment patients were controlled by a referring ophthalmologist. In case of clinical signs of activity or decrease in visual acuity, patients were sent back to the Department of Ophthalmology and treatment was given based on OCT and/or fluorescein angiography. The mean number of bevacizumab injections during three years of treatment per patient was evaluated.

Results: On average 3,18 injections in the first year, 0,7 in the second year and 0,34 in the third year were injected. 86% of the patients followed over three years were not treated in the third year of observation. The number of intravitreal bevacizumab applications was higher on the second eye compared to the first eye.

Discussion: Prospective studies showed a higher number of treatment rates, which reach from 3,4 to 5,0 in the first year. In the second year there is only one study, which shows the number of bevacizumab injections with 1,5. There is no current study which shows the number of maintained bevacizumab applications in the third year. This study shows that in clinical routine a lower number of injections than under study conditions is applied. This might be partially due to lacking OCT and angiography units in extramural setting.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	2
Abstract .....	4
Inhaltsverzeichnis .....	5
Glossar und Abkürzungen .....	7
Abbildungsverzeichnis .....	8
I: Allgemeiner Teil .....	9
1 Definition .....	9
1.1 Trockene AMD: .....	9
1.1.1 Drusen: .....	9
1.1.2 Pigmentepithelveränderungen: .....	9
1.1.3 Geographische Atrophie: .....	10
1.2 Exsudative AMD: .....	10
1.3 AREDS-Kategorien: .....	11
1.4 Risikoskala: .....	11
2 Risikofaktoren .....	13
2.1 Alter: .....	13
2.2 Geschlecht: .....	13
2.3 Ethnische Zugehörigkeit: .....	13
2.4 Sozioökonomischer Status: .....	14
2.5 Rauchen: .....	14
2.6 Body-Mass-Index: .....	14
2.7 Ernährung: .....	14
2.8 Genetische Faktoren: .....	14
3 Epidemiologie .....	16
3.1 Prävalenz: .....	16
3.2 Inzidenz: .....	16
4 Symptome .....	17
5 Diagnose .....	18
5.1 Amsler-Gitter-Test: .....	18
5.2 Stereoskopische Fundusuntersuchung: .....	19
5.3 Fundusfotografie: .....	20
5.4 Fluoreszeinangiographie: .....	20
5.4.1 Vorbereitung: .....	20
5.4.2 Komplikationen: .....	21
5.4.3 Angiographische Zeichen einer exsudativen AMD: .....	22
5.5 Indocyaningrün-Angiographie: .....	23
5.6 Optische Kohärenztomographie: .....	23
5.7 Fundusautofluoreszenz: .....	27
6 Therapie .....	29
6.1 Lasertherapie: .....	29
6.2 Photodynamische Therapie: .....	29
6.3 Kombinationstherapie aus PDT und Triamcinolon: .....	30
6.4 Operationsmethoden: .....	31
6.5 Anti-VEGF Therapie: .....	31
6.5.1 Pegaptanib: .....	31
6.5.2 Ranibizumab: .....	32
6.5.3 Bevacizumab: .....	33
6.5.4 Kombinationstherapie mit PDT und Anti-VEGF Therapie: .....	34

7	Behandlungskriterien.....	35
II:	Studienteil.....	37
8	Einleitung .....	37
9	Material und Methoden.....	40
9.1	Ausschlusskriterien: .....	40
9.2	Patientenkollektiv: .....	40
9.3	Statistische Analyse: .....	41
10	Ergebnisse – Resultate .....	45
11	Diskussion .....	50
12	Literaturverzeichnis .....	56

## Glossar und Abkürzungen

VEGF	Vascular Endothel Growth Factor
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
PDT	Photodynamische Therapie
LK	Laserkoagulation
OCT	Optische Kohärenztomographie
TD-OCT	Time-domain-OCT
FD-OCT	Frequency-domain-OCT
Bevacizumab	Avastin ®
Ranibizumab	Lucentis ®
Pegaptanib	Macugen ®
GA	Geographische Atrophie
CNV	Choroidale Neovaskularisation
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
CRA	Chorioretinale Anastomose
RPE	Retinales Pigmentepithel
BMI	Body-Mass-Index
IVOM	Intravitreale operative Medikamentenapplikation

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Risikoskala (2,8).....	12
Abb. 2: Amsler-Gitter.....	19
Abb. 3: OCT-Gegenüberstellung von Time-domain-OCTs (links) und Frequency-domain-OCTs (rechts).....	26
Abb. 4: Therapiehäufigkeit aller untersuchten Patienten (n=1364).....	42
Abb. 5: Häufigkeit der Therapieformen aller Patienten, die nach April 2006 erstmals therapiert wurden (n=690).....	42
Abb. 6: Häufigkeit der Ursachen aller ausgeschlossenen Patienten (n=793).....	43
Abb. 7: Verteilung der erhaltenen IVOMs pro Auge im ersten Jahr (n=693).....	43
Abb. 8: Prozentuelle Geschlechtsverteilung der Studienpatienten/innen (n=629).....	44
Abb. 9: Durchschnittsalter der Studienpatienten/innen (n=629).....	44
Abb. 10: Anzahl der IVOMs pro Jahr und Patienten.....	46
Abb. 11: Anzahl der IVOMs pro Jahr und Auge.....	46
Abb. 12: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Patienten/innen in Bezug auf die erhaltenen IVOMs.....	47
Abb. 13: Anzahl der IVOMs bei Patienten in 3 verschiedene Altersgruppen.....	47
Abb. 14: Anzahl der IVOMs bei Patienten, die über volle 3 Jahre therapiert wurden (n=142).....	48

# I: Allgemeiner Teil

## 1 Definition

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine erworbene Erkrankung im zentralen Bereich der Netzhaut (Makula), die ab dem 50. Lebensjahr auftreten kann. Man kann sie in eine trockene und eine feuchte Form unterteilen, wobei die trockene Form mit 85% wesentlich häufiger auftritt. Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium der AMD sind im Alltag besonders beeinträchtigt. (1,2) Lesen, Gesichtserkennung, Autofahren und vieles mehr ist kaum mehr möglich und die Lebensqualität sinkt erheblich. (3)

### 1.1 Trockene AMD:

Bei der trockenen Form der AMD können folgende Netzhautveränderungen im Bereich der Makula auftreten: Drusen, Pigmentveränderungen am retinalen Pigmentepithel und geographische Atrophie.

#### 1.1.1 Drusen:

Unter Drusen werden Fett- und Protein-Depots bezeichnet, die sich zwischen Chorioidea und dem retinalen Pigmentepithel ablagern. Eine Verbindung zur AMD besteht erst bei Drusen, die größer als  $63\mu\text{m}$  sind. Kleinere Drusen können im höheren Alter auch ohne Zusammenhang mit der AMD vorkommen. Bei der Ophthalmoskopie kann man sie als gelbe Flecken gut erkennen. (4)

#### 1.1.2 Pigmentepithelveränderungen:

Bei den retinalen Pigmentepithelveränderungen kann es sich sowohl um Hyper- als auch um Hypopigmentierungen handeln. Bei Drusen und Pigmentepithelveränderungen bis zu  $175\mu\text{m}$  handelt es sich um ein frühes

Stadium der trockenen AMD, welches noch keine schweren Sehbehinderungen mit sich bringt. (2,5)

### **1.1.3 Geographische Atrophie:**

„Die geographische Atrophie als Spätmanifestationsform der trockenen altersabhängigen Makuladegeneration ist eine progrediente Erkrankung, bei der es zur Atrophie des retinalen Pigmentepithels, der korrespondierenden Choriokapillaris und der neurosensorischen Netzhaut mit einhergehendem absolutem Skotom kommt.“ (6) Durch das depigmentierte Pigmentepithel sind große choroidale Gefäße sichtbar. (2)

## **1.2 Exsudative AMD:**

Obwohl die exsudative Form nur 15% der AMD-Erkrankungen ausmacht, macht sie 90% der signifikanten schweren Sehverluste unter den AMD-Patienten aus. (1,7)

Die exsudative oder feuchte Form der AMD wird durch das Wachstum von choroidalen Blutgefäßen durch die Bruch'sche Membran in den subpigmentepithelialen- oder subretinalen Raum charakterisiert. Diese Gefäßneubildung bezeichnet man als choroidale Neovaskularisation (CNV). (2) Bei diesen Neovaskularisationen handelt es sich immer um minderwertige, fenestrierte Gefäße, bei denen Serum und Blut aus den Gefäßen austreten kann. Das führt zu Flüssigkeitsansammlungen zwischen Bruch'scher Membran, retinalen Pigmentepithel und Fotorezeptorzellen. Das Ödem oder die Blutung führt zur Trennung der einzelnen Netzhautschichten und zu einer unterschiedlich starken Dickenzunahme der Netzhaut, die sich mit diagnostischen Geräten messen lässt. Durch diesen pathologischen Prozess kommt es auf längere Sicht zum irreversiblen Untergang der neurosensorischen Rezeptorzellen. In weiterer Folge kommt es zur fibrovaskulären Narbenbildung und zum zentralen Sehverlust. (2,5)

### **1.3 AREDS-Kategorien:**

Es gibt mehrere Kriterien die AMD einzuteilen, hier wird kurz auf die AREDS Kategorien eingegangen (2,8):

„**Keine AMD:** (AREDS Kategorie 1) keine oder wenige kleine Drusen (<63µm)

**Frühstadium der AMD:** (AREDS Kategorie 2) mehrere kleine Drusen, wenige mittelgroße Drusen (63 bis 124µm), oder Veränderungen des retinalen Pigmentepithels.

**Mittleres Stadium der AMD:** (AREDS Kategorie 3) viele mittelgroße Drusen und zumindest eine große Druse ( $\geq 125\mu\text{m}$ ), oder geographische Atrophie, die das Zentrum der Fovea nicht involviert.

**Fortgeschrittenes Stadium der AMD:** (AREDS Kategorie 4) GA, die die Fovea involviert und/oder Zeichen der exsudativen AMD.“ (2)

### **1.4 Risikoskala:**

In Abb.1 wird auf das Risiko eingegangen, in den nächsten fünf Jahren eine schwere AMD zu entwickeln. (2,8)

0	0.5%
1	3%
2	12%
3	25%
4	50%

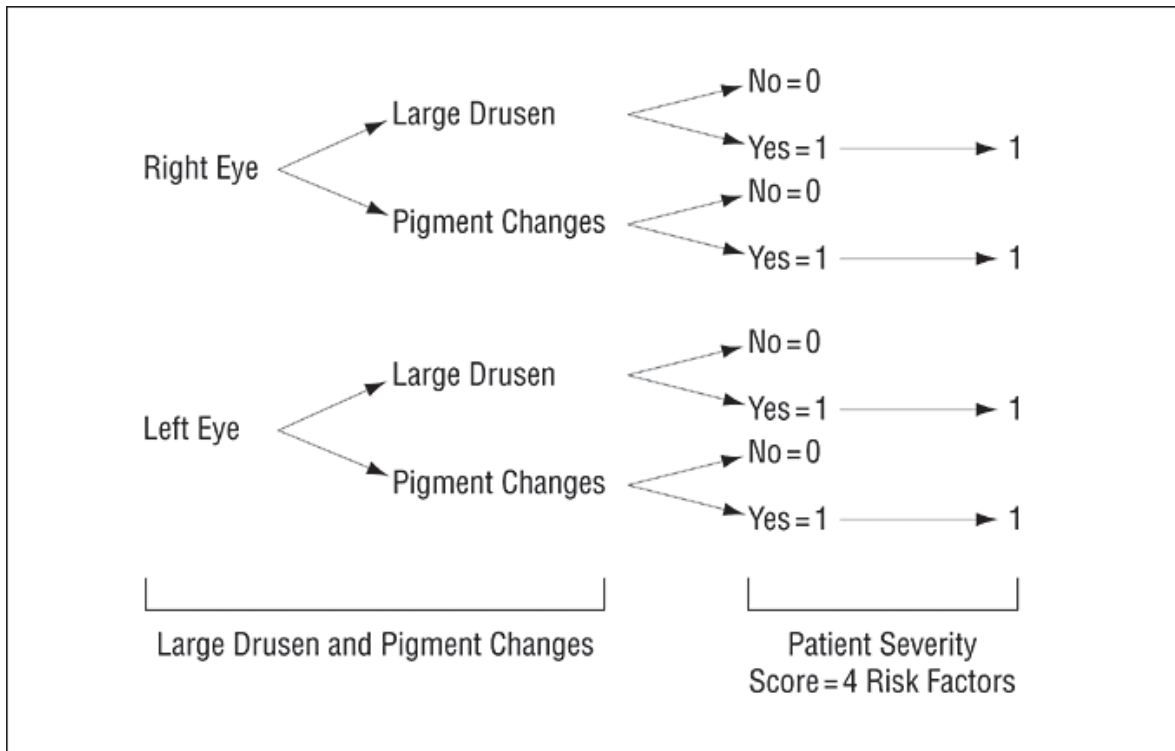


Abb. 1: Risikoskala (2,8)

## **2 Risikofaktoren**

Neben der in Abb.1 erwähnten Risikoskala werden hier noch einige wichtige Risikofaktoren der AMD erwähnt.

### **2.1 Alter:**

Es zeigt sich in allen Studien, dass die Prävalenz und die Inzidenz kontinuierlich mit dem Alter steigen. In der Watermen Study verdoppelten sich die AMD-Fälle mit jedem Jahrzehnt nach dem sechzigstem Lebensjahr. (9) In einer anderen Studie hatten 30% der über 75-jährigen eine leichte Form der AMD, von den restlichen 70% entwickelten 23% in den nächsten fünf Jahren eine leichte Form der AMD. 7,1% entwickelten eine schwere Form der AMD verglichen mit 0,6% in der Altersgruppe zwischen 55 und 64 Jahren. (10,11) Diese Zahlen zeigen schon, dass das Alter der mit Abstand wichtigste Risikofaktor ist und dass das Risiko, an einer AMD zu erkranken mit jedem Jahr zunimmt.

### **2.2 Geschlecht:**

Einige Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Frau und Mann in der Häufigkeit der AMD-Erkrankungen. (10,12,13) Andere Studien zeigten ein erhöhtes Risiko bei Frauen, eine AMD zu entwickeln. (11,14,15) Dieser geschlechtsspezifische Unterschied kann auch an der unterschiedlichen Lebenserwartung zwischen den beiden Geschlechtern liegen. (16)

### **2.3 Ethnische Zugehörigkeit:**

Es fällt auf, dass Bevölkerungsschichten mit weißer Hautfarbe ein signifikant höheres Risiko an AMD zu erkranken aufweisen, als Bevölkerungsschichten mit schwarzer Hautfarbe. (12,17) Auch lateinamerikanische Bevölkerungsschichten erkranken seltener an schwerer AMD als europäische oder nordamerikanische Bevölkerungsschichten (18)

## **2.4 Sozioökonomischer Status:**

Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit unterschiedlichem Bildungsstandart oder Einkommen. Alle sozioökonomischen Schichten haben ein gleich großes Risiko einen AMD zu erwerben. (19,20)

## **2.5 Rauchen:**

Rauchen ist der wichtigste erworbene Risikofaktor der AMD. Sämtliche Studien zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern. (21-24) Starke Raucher haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko eine AMD zu entwickeln. (25-27) Ein wesentlicher Faktor zur Prävention der AMD ist daher das Vermeiden von Rauchen. (28)

## **2.6 Body-Mass-Index:**

In vielen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten „body mass index“ und AMD-Häufigkeit beschrieben. (29-31)

## **2.7 Ernährung:**

Regelmäßige Einnahme von Lutein, Zink und antioxidativen Wirkstoffen haben gezeigt, dass das Risiko einer Progression der AMD reduziert werden kann. Auch hier gibt es unterschiedliche Meinungen in der aktuellen Literatur. (32-35)

## **2.8 Genetische Faktoren:**

Die Genetik spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle in der Pathogenese der AMD. Studien zeigten eine familiäre Häufung der Erkrankung und es konnten schon bestimmte genetische Risikofaktoren erforscht werden, die das individuelle Risiko bestimmen, eine AMD zu entwickeln. Hier sind unter anderem CFH, CFB, Loc 387715 und HTRA1 zu erwähnen. (36-41) In ferner Zukunft wird es vielleicht

möglich sein genauere Prognosen, oder neue Therapieformen aufgrund der Gentechnologie anzubieten.

In der aktuellen Literatur werden noch einige andere Risikofaktoren diskutiert, zu denen es aber keine eindeutige Wissenslage gibt.

## 3 Epidemiologie

### 3.1 Prävalenz:

„Die Prävalenz eines Frühstadiums der AMD beträgt beim 60-Jährigen 1–3%, beim 70-Jährigen dagegen bereits 20% und beim 80-Jährigen 30–40%. Unter 85-Jährigen ist bereits jeder zweite von einem Frühstadium der Makuladegeneration betroffen.

Bei 60-Jährigen beträgt die Prävalenz eines Spätstadiums der Makuladegeneration 0,5–1%, bei 70-Jährigen etwa 2%, um beim 80-Jährigen auf etwa 5% anzusteigen. Beim 85- bis 90-Jährigen leiden bereits etwa 10–15% an einem Spätstadium der AMD.“ (42)

„Die European Eye Studie (43) zeigt unter nahezu 5000 untersuchten Probanden, dass mehr als die Hälfte (52,4%) aller älteren Menschen in Europa (jene 65 und älter) am Fundus pathologische oder zumindest verdächtige Befunde aufweisen. An einer geographischen AMD litten 1,2% und an einer neovaskulären AMD 2,3% der untersuchten Probanden. In der Gruppe der über 80-Jährigen hatten 10,5% der Frauen und 5,5% der Männer eine neovaskuläre AMD. Drusen von einer Größe von über 125µm im Durchmesser liegen nach der Studie bei 15,4% aller über 65-Jährigen vor. Die Autoren sind der Meinung, dass die Prävalenz möglicherweise sogar noch höher liegt, da sich nur weniger als die Hälfte aller eingeladenen Senioren an der Studie beteiligten und sich bevorzugt gesunde Menschen an derartigen Studien beteiligen („healthy participant effect“).“ (42)

### 3.2 Inzidenz:

Die Fünfjahres-Inzidenz der schweren AMD betrug 0,69% für 60-69-Jährige, 1,7% für 70-79-Jährige, und 6,3% für über 80-Jährige. Bei der frühen Form der AMD betrug die Inzidenz zu den entsprechenden Altersklassen 13%, 22,7%, 29,8% und 20%. Einer von drei über 70-Jährigen entwickelt nach fünf Jahren eine AMD, die sich nach einigen Jahren zu einer schweren Form weiterentwickeln kann. (44)

## 4 Symptome

In frühen Stadien der Erkrankung kann die Hell-Dunkel-Adaptation gestört sein und Farben schwächer wahrgenommen werden. (118) In späteren Stadien können Gesichter verschwimmen, Metamorphopsien (gerade Linien erschienen gekrümmt) oder Skotome (Gesichtsfeldausfälle) auftreten. Bei der Spätform der AMD kommt es zum zentralen Sehverlust. Das wirkt sich auf viele alltäglich wichtige Aufgaben aus. Lesen, Gesichtserkennung, Autofahren und vieles mehr sind je nach Ausmaß der AMD eingeschränkt. Es kommt zu einem zentralen Skotom, das sich immer weiter ausdehnt. Die Netzhaut besitzt keine sensible Innervation. Daher führt die AMD in keinem Stadium zu Schmerzen.

In vielen Fällen fällt dem Patienten eine Sehverschlechterung nicht oder erst sehr spät auf, wenn das nicht betroffene Auge noch funktionsfähig ist. (117) Die morphologischen Veränderungen stehen nicht immer in direkter Korrelation zum Visus und der Symptomatik des Patienten. Eine exsudative AMD bringt unbehandelt immer eine Sehverschlechterung mit sich, allerdings kann die Zeit bis zum absoluten Skotom stark variieren.

Eine Metaanalyse aller vorhandenen Daten zeigte, dass bei unbehandelten AMD-Patienten eine kontinuierliche Sehverschlechterung eintritt. (119)

## 5 Diagnose

Ein wesentlicher Faktor in der optimalen Patientenbetreuung ist die frühzeitige und genaue Diagnose, damit ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung weitgehend verhindert werden kann und man rechtzeitig mit der Therapie beginnen kann. Dafür gibt es folgende diagnostische Möglichkeiten:

### **5.1 Amsler-Gitter-Test:**

Ein einfacher Test, der vom Patienten selber durchgeführt werden kann, ist der Amsler-Gitter-Test. Wenn bei diesem Test Auffälligkeiten auftreten, sollte der Patient umgehend einen Augenarzt aufsuchen und eine genaue Abklärung erfolgen.

Nach dem Abdecken eines Auges wird im Leseabstand von etwa 30 Zentimeter ein schwarzen Punkt in der Mitte des Gittermusters fixiert und man beurteilt die umgebenden Linien. Dabei müssen die Patienten ihre Lesebrille verwenden. Wenn die Linien gerade und alle Kästchen vorhanden und gleich groß sind, ist der Test in Ordnung. Es müssen alle vier Ecken erkannt werden und es dürfen keine leeren, verzerrten oder verschwommenen Stellen gesehen werden. Der Test sollte zuerst mit den einen dann mit dem anderen Auge durchgeführt werden.

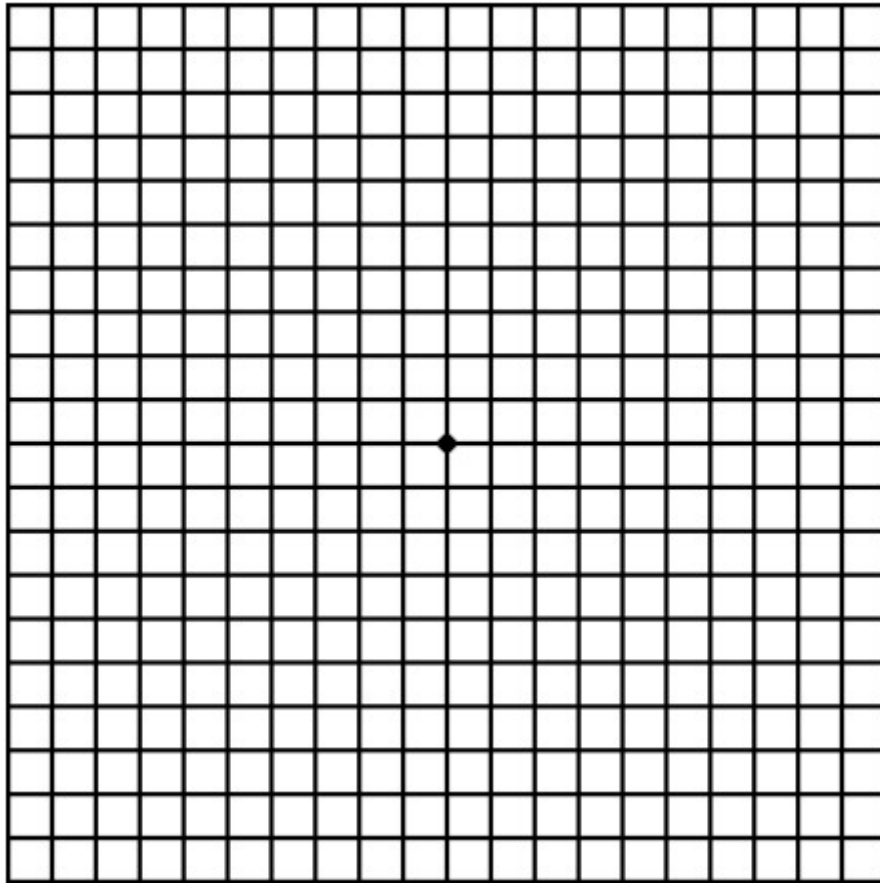


Abb. 2: Amsler-Gitter

## **5.2 Stereoskopische Fundusuntersuchung:**

Die wichtigste Methode zur Untersuchung der Netzhautstruktur ist die Untersuchung des Augenhintergrundes (Ophthalmoskopie). Der Augenhintergrund wird auch als Fundus bezeichnet und statt Ophthalmoskopie der Begriff Funduskopie verwendet. Die Beobachtung vorhandener oder fehlender Veränderungen des Augenhintergrundes in Zusammenhang mit der Sehschärfe ist Grundlage für die Auswahl weiterer notwendiger Untersuchungsverfahren. Grundsätzlich gibt es zwei Verfahren der Ophthalmoskopie: die indirekte und die direkte Ophthalmoskopie.

Bei der indirekten Ophthalmoskopie wird eine Lupe vor das Auge gehalten und durch eine Lichtquelle der Augenhintergrund beobachtet. Dieses Verfahren erlaubt rasch einen Gesamtüberblick über die Netzhaut zu bekommen, hat aber nur eine geringe Vergrößerung. Die indirekte Ophthalmoskopie ist also weniger geeignet, feine Details zu erkennen.

Bei der direkten Ophthalmoskopie lassen sich, durch die stärkere Vergrößerung im Vergleich zur indirekten Ophthalmoskopie, Details besser wahrnehmen. Es kommt im Gegensatz zur indirekten Ophthalmoskopie zu einem aufrechten, nicht seitenverkehrten Bild. Bei der AMD sind oft Drusen oder Veränderungen des retinalen Pigmentepithels zu erkennen. In späteren Stadien kann man auch Gefäßneubildung unter der Netzhaut und daraus resultierende Blutungen bzw. ein Ödem erkennen. Diese Phänomene sind allerdings mit anderen diagnostischen Maßnahmen besser darzustellen.

### **5.3 Fundusfotografie:**

Wesentliches Problem der Ophthalmoskopie ist die Dokumentation zur Verlaufskontrolle bei fortschreitenden Erkrankungen, wie der altersbedingten Makuladegeneration. Sichtbare Veränderungen des Augenhintergrundes lassen sich zwar beschreiben, jedoch sind geringe Änderungen im Verlauf aufgrund dieser Beschreibung nicht sicher zu identifizieren. So ist es möglich nach der Ophthalmoskopie festzuhalten, ob wenig oder viel Drusen vorhanden sind, aber die genaue Zahl und Lage lässt sich schriftlich nicht dokumentieren. Aus diesem Grunde empfiehlt sich die Dokumentation mit der Fundusfotografie.

Hochauflösende Farbfotos des Augenhintergrundes nehmen eine wichtige Funktion in der Dokumentation des aktuellen stereoskopischen Fundusbilds ein. Im weiteren Krankheitsverlauf dienen diese Fotos zum Vergleich und zur Verlaufsbeobachtung. Oft wird dieselbe Spiegelreflexkamera, wie bei der Angiographie verwendet. (2)

### **5.4 Fluoreszeinangiographie:**

Ist aktuell der Goldstandard um bei AMD-Patienten eine CNV zu diagnostizieren.

#### **5.4.1 Vorbereitung:**

Bei diesem Verfahren wird in eine periphere Vene ein Farbstoff (Fluoreszein) injiziert. Bei Fluoreszein handelt es sich um einen gelb-grünlichen, wasserlöslichen Farbstoff, der durch Bestrahlung mit kurzwelligem, blauem Licht, leuchtet.

Der anschließende Untersuchungsablauf gliedert sich in mehrere Phasen. Bei erweiterter Pupille macht der Untersucher zunächst ein normales Fundusfoto und verbessert dann mittels grünem Filterglas und rotfreiem Licht den Kontrast der Gefäße gegenüber der Netzhaut. Um den Farbstoff optimal darzustellen, werden besondere Filter sowohl beim einfallenden Blitzlicht, wie auch beim reflektierenden Licht eingesetzt. Es wird noch ein Foto gemacht, bevor der Farbstoff injiziert wird, damit Eigenfluoreszenzphänomene erkannt werden. Jetzt werden in bestimmten Abständen Fotos gemacht, um die einzelnen Phasen zu dokumentieren. Nach zirka zwanzig Sekunden kann man den Farbstoff in den arteriellen Augengefäßen erkennen. Die venöse Phase startet ungefähr nach einer Minute und die Spätphase ist nach fünf bis fünfzehn Minuten zu erkennen.

Vor der Untersuchung sollte man nachfragen, ob eine Allergie gegenüber Fluoreszein oder bei der Indozyaningrünangiographie gegenüber Iod bekannt ist. Blutdruck, eine Medikamentenanamnese und eine kurze allgemeine Anamnese werden auf einer vorgefertigten Einverständniserklärung aufgezeichnet. Herz- oder Nierenerkrankungen stellen keine Kontraindikation für diese komplikationsarme Untersuchung da. Auch bei bekannter leichter allergischer Reaktion, bei vorherigen Untersuchungen, ist eine FA, nach Vorkehrung durch antihistaminische Medikation möglich. (2) Bei schwereren bekannten allergischen Reaktionen ist die Untersuchung kontraindiziert. In seltenen Fällen kann die Untersuchung nicht stattfinden, wenn keine periphere Vene punktiert werden kann.

#### **5.4.2 Komplikationen:**

Schwere Komplikationen (1:1900) und tödliche Komplikationen (1:222000) sind extrem selten. (45,46). Die Fähigkeit und das Equipment einer möglichen allergischen Reaktion entgegenzuwirken, müssen trotzdem vorhanden sein. Bei schwachen allergischen Reaktionen muss der Patient zumindest für 30 Minuten

beaufsichtigt werden, bevor er das Krankenhaus verlässt, da sich die Reaktion verschlechtern kann. Als weitere Komplikationen kann es zur Übelkeit kommen. Eine harmlose Gelbfärbung der Haut und des Harns in den folgenden ein bis zwei Tagen ist zu erwarten.

### **5.4.3 Angiographische Zeichen einer exsudativen AMD:**

Neovaskuläre Läsionen werden durch ihre Lage zur gefäßlosen Fovea charakterisiert. Läsionen, die über 200µm entfernt sind werden als extrafoveal bezeichnet, juxtafoveal, wenn sie näher als 200µm vom Zentrum entfernt sind und subfoveal, wenn sie unter der Fovea liegen. (2)

#### **5.4.3.1 Klassische CNV:**

Als klassische CNV bezeichnet man einen gut abgrenzbaren, hyperfluoreszenten Gefäßkomplex im frühen Stadium der Fluoreszenzangiographie, aus dem es im weiteren Verlauf der Angiographie zu einem diffusen Farbstoffaustritt (Leckage) kommt. Weiterhin sind keine Anzeichen für eine Erhebung des RPE außerhalb des Neovaskularisationskomplexes sichtbar. Es konnte dargestellt werden, dass das angiographische Charakteristikum einer klassischen CNV histologisch mit einer fibrovaskulären Gefäßmembran, die durch das retinale Pigmentepithel unter die Netzhaut vorgewachsen ist, gekennzeichnet ist. (47,48)

#### **5.4.3.2 Okkulte CNV:**

Zeigte sich im Fluoreszenzangiogramm demgegenüber eine nur unscharf abgrenzbare, aus unspezifischen, multiplen Hyperfluoreszenzen bestehende Membran oder eine diffuse Leckage in den Spätaufnahmen unbestimmbarer Herkunft, so wurden diese Membranen als okkulte CNV ohne seröse Pigmentepithel-Abhebung klassifiziert. Darüber hinaus können okkulte CNV mit einer serösen Pigmentepithel-Abhebung assoziiert sein, die sich in der Fluoreszenzangiographie als hypofluoreszente Scheibe darstellen und erst in der

Spätphase eine homogene oder unregelmäßige Hyperfluoreszenz aufweisen.  
(47,48)

In Studien konnte man auch eine histologisch-angiographische Korrelation verschiedener choroidaler Neovaskularisationen bei der exsudativen AMD nachweisen. Hierbei wiesen angiographisch als klassisch einzustufende CNV eine subretinale Lokalisation der CNV auf. Demgegenüber war bei choroidalen Membranen, die angiographisch als okkult eingeordnet wurden, die CNV subpigmentepithelial sichtbar. Insbesondere klassische (subretinale) CNV zeigen häufig Mischbilder mit variablen okkulten (subpigmentepithelialen) CNV-Anteilen. Diese Korrelation ist zum Verständnis der exsudativen AMD und für das unterschiedliche Ansprechen auf therapeutische Interventionen von Bedeutung.  
(47)

### **5.5 Indocyaningrün-Angiographie:**

Dieses Verfahren wird auch Infrarot-Angiographie genannt, da man den Farbstoff mit einer Infrarot-Lichtquelle erhellt. Die Indocyaningrün-Angiographie hat bei bestimmten Indikationsstellungen gegenüber der Fluoreszenzangiographie Vorteile. Die choroidalen Gefäße können vergleichsweise gut dargestellt werden und es kann normalerweise kein Farbstoff aus den Gefäßen austreten. Im infraroten Wellenlängenbereich ist das Pigmentepithel nahezu unsichtbar und die Gefäße dahinter sind gut zu erkennen. Unter anderem ist die Indocyaningrün-Angiographie bei der Diagnose von „retinal angiomatous proliferation“ indiziert. Die Komplikationsraten sind ähnlich selten wie bei der Fluoreszenzangiographie. Da das Indocyaningrün über die Leber metabolisiert wird, verfärbt sich der Stuhl des Patienten nach der Injektion grün. (49)

### **5.6 Optische Kohärenztomographie:**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht es einen Querschnitt durch die Netzhaut darzustellen. Dadurch kann man einzelne Schichten der Netzhaut und deren Dicke beurteilen. Man kann auch mögliche Abhebungen einzelner

Netzhautschichten und Ansammlungen von Flüssigkeit, festem Material oder Blut gut erkennen. Für den Vergleich etlicher Studien spielt vor allem die Makuladicke und die Ausprägung eines möglichen Makulaödems eine entscheidende Rolle. In der OCT kann man häufig schon Pathologien erkennen, bevor sich in der Symptomatik oder im Visus des AMD-Patienten etwas verändert. Aus diesem Grund spielt die OCT in der Verlaufskontrolle eine wichtige Rolle, damit man rechtzeitig eine mögliche Therapie einleiten kann.

Diese Untersuchungsmethode hat sich in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt und die Auflösung wurde immer besser.

„Die bisher gebräuchlichen Time-domain-OCTs (TD-OCTs) generieren ihre Daten zur Bestimmung der Retinadicke über viele Einzelmessungen mit einem definierten kohärenten Licht und dem Vergleich des vom Gewebe reflektierten Lichts mit der Reflexion eines Referenzspiegels. Die Position des Referenzspiegels wird pro Messung kontinuierlich verändert, was die längere Scandauer im Stratus OCT erklärt (Time-Domain). Aus den Überlagerungen der reflektierten Lichtwellen wird in einem Detektor ein Bild des gescannten Gewebes erzeugt (50). Vor einigen Jahren wurden aus dieser Überlegung die Frequency-domain-OCTs (FD-OCTs) auf dem Markt eingeführt. Sie eröffnen im Vergleich zu den bisher gebräuchlichen TD-OCTs neue Möglichkeiten in der Abbildungsgenauigkeit wie auch in der Schnelligkeit der Datenerfassung, indem nicht mehr die Laufzeiten des reflektierten Lichts durch einen beweglichen Spiegel gemessen, sondern unterschiedliche Frequenzen des reflektierten Lichts über einen festen Spiegel aufgezeichnet werden (51,52). Die Berechnung des Bildes aus den so gewonnenen Daten erfolgt über mathematische Zurückführung der unterschiedlichen Frequenzen (Fourier-Transformation). Es liegt dann wieder eine Zeitfunktion wie beim TD-OCT vor und somit ist auch die Vermessung der einzelnen Ebenen möglich (53). Bei der Umstellung von einer Methode auf die andere stellt sich jedoch die Frage der Vergleichbarkeit von Messergebnissen, insbesondere dann, wenn Patienten über einen längeren Zeitraum im Verlauf beobachtet werden sollen und an unterschiedlichen Geräten untersucht werden.“ (54)

Diese nichtinvasive Methode, ist nicht nur für den Patienten angenehm und komplikationslos, sondern gilt heute als einer der wichtigsten Untersuchungen in

der Verlaufskontrolle der exsudativen AMD. Neben der Visusveränderung, werden in etlichen Studien die Veränderung der Makuladicke und die Ausprägung eines Makulaödems gemessen. Auch andere Pathologien, wie zum Beispiel eine Trennung oder Unterbrechungen der einzelnen Netzhautschichten können gut dargestellt werden.

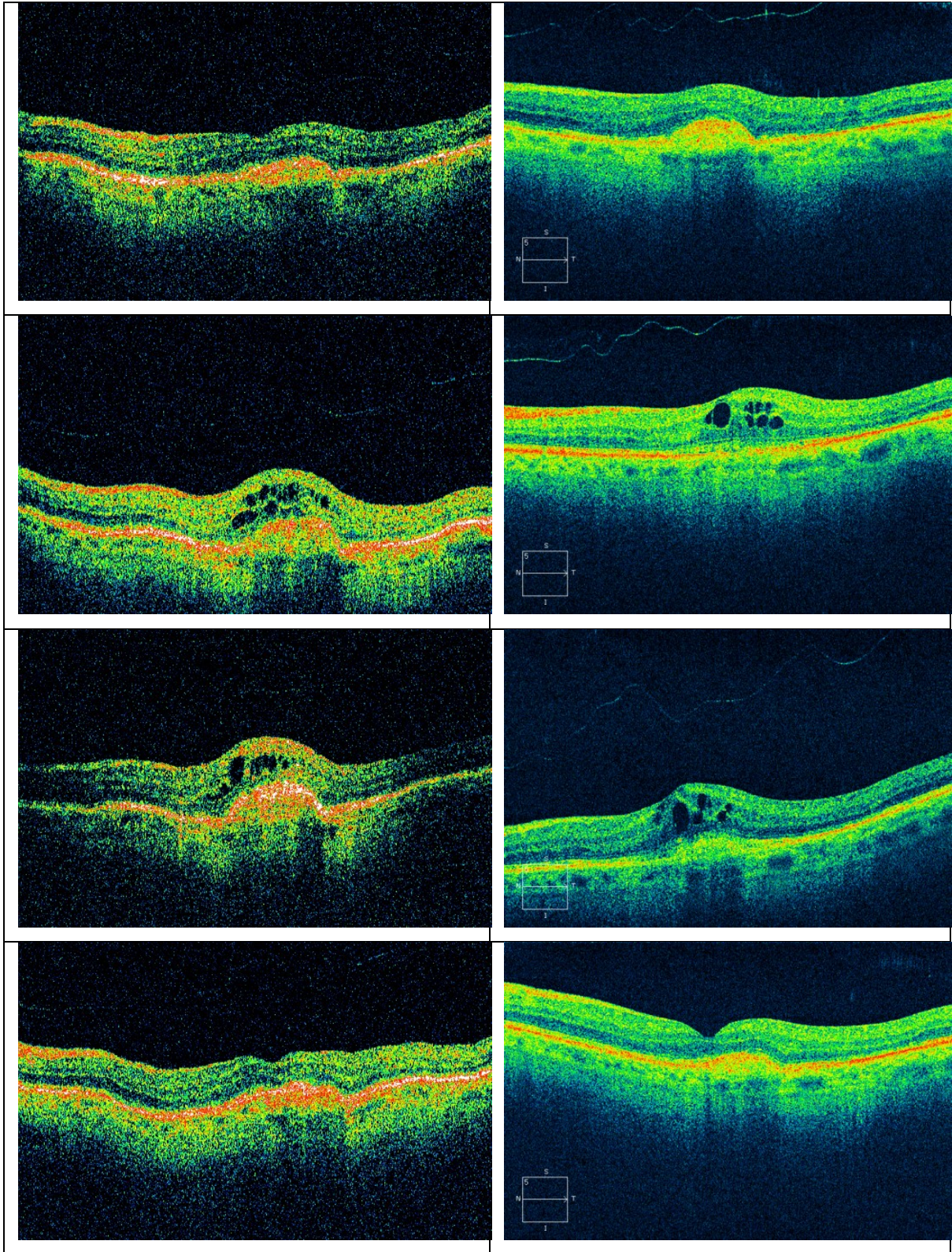


Abb. 3: OCT-Gegenüberstellung von Time-domain-OCTs (links) und Frequency-domain-OCTs (rechts)

## **5.7 Fundusautofluoreszenz:**

Bei der Autofluoreszenz wird die Netzhaut mit gefiltertem Licht beleuchtet und das reflektierte Licht ebenfalls nach Filterung gemessen. Dabei können die gleichen Filter und die gleiche Kamera wie bei der Fluoreszeinangiographie verwendet werden.

Die Fundus-Autofluoreszenz-Untersuchung spiegelt den Lipofuszingehalt in den Zellen des retinalen Pigmentepithels wieder. Diese Zellen des retinalen Pigmentepithels sind nicht nur für die Versorgung der Fotorezeptoren, sondern auch für die Entsorgung diverser Abbauprodukte zuständig. Diese Abbauprodukte werden zum Großteil an die Chorioidea abgegeben. Es kommt aber auch zur Einlagerung von Lipofuszin in den Zellen des RPE. Lipofuszin wird vermehrt bei degenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel der AMD in den Zellen angesammelt. Beim Untergang von Zellen des RPE wird das Lipofuszin abgebaut. Somit kann eine Stelle ohne Lipofuszin einen Hinweis für den Untergang mehrerer Zellen des RPE sein. Die Autofluoreszenz untersucht die Verteilung von Lipofuszin an der Netzhaut und somit den Zustand des retinalen Pigmentepithels.

Bei aktiven degenerativen Prozessen des retinalen Pigmentepithels kommt es zu einer verstärkten Autofluoreszenz durch die erhöhte Lipofuszinansammlung. Dies ist bei der frühen Form der AMD gut zu erkennen.

Bei späteren Formen der AMD, bei denen mehrere Zellen des RPE bereits zerstört sind, kommt es zur verminderten Autofluoreszenz, da das Lipofuszin schon zum Großteil abgebaut wurde. Diese Bereiche werden in der Autofluoreszenz dunkel dargestellt. Bei der AMD kann man diese dunklen Stellen in der Autofluoreszenz bei einer geographischen Atrophie gut erkennen.

Die Fundusautofluoreszenz ist eine nichtinvasive Untersuchung, bei der im Gegensatz zur Fluoreszeinangiographie kein Farbstoff injiziert werden muss. Daher ist sie für den Patienten angenehmer und komplikationsfrei. Gerade bei trockenen degenerativen Netzhauterkrankungen spielt die Autofluoreszenz eine

immer größer werdende Rolle. Bei der AMD ist sie vor allem zur Verlaufskontrolle der trockenen Form eine wichtige diagnostische Möglichkeit. (55)

## 6 Therapie

In den letzten Jahrzehnten hat sich bei der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration viel verändert. Folgende Optionen stehen für die Therapie der exsudativen AMD zur Verfügung:

### 6.1 Lasertherapie:

Der erste Ansatz zur Behandlung der exsudativen AMD bestand in der thermischen Fotokoagulation der Läsion. Durch neuere, bessere Therapieoptionen tritt diese Therapieform immer mehr in den Hintergrund. Ziel ist es den neovaskulären Komplex mit Laserstrahlen zu zerstören, um eine weitere Ausbreitung der Läsion und einen weiteren Visusverlust zu verhindern, oder zumindest zu verzögern. (56)

Nach einem fünfjährigen „follow-up“ bei Patienten mit einer extrafovealen Läsion, entwickelten 64% der unbehandelten gegenüber 46% der behandelten Augen eine schwere Sehverschlechterung. Allerdings ist die Rezidivrate bei dieser Therapieform mit 54% der behandelten Augen relativ hoch (57,58).

Auch bei juxtafovealen- und subfovealen Läsionen kam es bei laserbehandelten Augen zu besseren Ergebnissen als bei unbehandelten Augen. Allerdings wird bei subfovealen Läsionen durch die Laserkoagulation ein zentrales Skotom erzeugt. Der durch die Intervention auftretende Sehverlust kann auf lange Sicht durch einen weniger schweren Verlauf der Erkrankung in Kauf genommen werden. Die Rezidivrate ist auch hier hoch (59,60). (2)

Heute ist die Indikation auf einen kleinen Teil der Patienten begrenzt. Es eignen sich nur mehr extrafoveale klassische Läsionen. (2)

### 6.2 Photodynamische Therapie:

Die photodynamische Therapie (PDT) wird in zwei Schritten durchgeführt. Zuerst infundiert man den fotosensitiven Farbstoff Verteporfin über einen Zeitraum von

zehn Minuten intravenös. Nachdem sich der Farbstoff in den Gefäßendothelien der choroidalen Neovaskularisationen angereichert hat, aktiviert man ihn für kurze Zeit mit einem nicht thermischen Laser. Aus dieser photochemischen Reaktion ergibt sich eine Fotothrombose der Neovaskularisationsmembran. Im Gegensatz zur Laserbehandlung wird das retinale Gewebe über der CNV bei der photodynamischen Therapie nicht beschädigt. Bei dieser Therapie sind mehrere Behandlungen notwendig, um einen Erfolg zu gewährleisten. (5)

Bei Patienten, die eine PDT bekamen, zeigte sich ein erniedrigtes Risiko in den nächsten Jahren einen Sehverlust zu erleiden. (2)

Die besten Resultate zeigte die photodynamische Therapie bei Läsionen die zu mehr als 50% aus einer klassischen CNV Komponente bestehen. Hier lag der Sehverlust bei 59% der behandelten gegenüber 31% der Placebo-Gruppe bei weniger als 15 Zeilen nach zwei Jahren. (61)

Im Vergleich zu Patienten ohne Therapie, konnte sogar bei okkulten Läsionen ohne klassischen Anteil eine reduzierte Sehverschlechterung erzielt werden. (62)

### **6.3 Kombinationstherapie aus PDT und Triamcinolon:**

Die photodynamische Therapie führt zur vermehrten Ausschüttung von VEGF und Entzündungsfaktoren. Diese Effekte sollen durch das Steroid Triamcinolon gehemmt werden. (61)

Mehrere kleine Studien zeigten, dass eine PDT mit Verteporfin in Kombination mit intravitrealem Triamcinolon, die Ergebnisse verbessern und die Anzahl der Wiederbehandlungen gegenüber einer alleinigen PDT vermindern kann. (63-66)

Triamcinolon allein zeigte in der Therapie der exsudativen AMD jedoch keinen Effekt. (67) In einer anderen Studie zeigte sich die Kombinationstherapie als komplikationsärmer, in den Fluoreszenzangiographiekontrollen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und der PDT allein (68). (2)

## **6.4 Operationsmethoden:**

Auch die chirurgische Intervention brachte keinen großen Durchbruch. Bei der Extraktion der neovaskulären Membranen wurde auch immer ein Teil des retinalen Pigmentepithels herausgelöst. Die limitierte oder vollständige Makularotation zeigte trotz großem Aufwand keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Auch wenn in einigen publizierten Fällen eine signifikante Sehverbesserung stattgefunden hat, ist die Rezidivrate auch bei dieser Therapieform hoch. (56,69-76)

## **6.5 Anti-VEGF Therapie:**

Eine erst seit wenigen Jahren zugelassene Therapieform ist die Applikation von Anti-VEGF Substanzen. Diese macht sich einen biologischen Zugang zunutze. Die bei der feuchten AMD erhöhte VEGF-Konzentration („vascular endothelial growth factor“) führt zu pathologischem Wachstum von minderwertigen Blutgefäßen. Diese Blutgefäße haben eine undichte Membran und es kommt dadurch zum Austritt von Flüssigkeit und/oder Blut aus den Gefäßen ins umliegende Gewebe. Ziel dieser Therapieform ist es, die pathologische Erhöhung des VEGF mit monoklonalen Anti-VEGF-Antikörpern zu blockieren. Dies führt einerseits zur Hemmung der Angiogenese sowie zu Permeabilitätsverminderung. In der Behandlung diverser Neoplasien wird dieser Therapieansatz schon längere Zeit angewandt. Dabei wird die Vaskularisierung des Tumors eingeschränkt, um ein weiteres Tumorwachstum zu verhindern. In der Therapie der feuchten AMD werden momentan drei Wirkstoffe diskutiert, die sich das gleiche Prinzip zunutze machen. (56)

### **6.5.1 Pegaptanib:**

Pegaptanib ist ein Oligonukleotid, das selektiv eine Isoform des VEGF (Typ 165) bindet. Kürzere Spaltprodukte, wie sie physiologisch im menschlichen Körper vorkommen, werden jedoch nicht gebunden. (56)

In einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie (VISION-Studie) wurden unterschiedliche Dosen Pegaptanib alle sechs Wochen über zwei Jahre

intravitreal verabreicht. Die empfohlene Dosis liegt bei 0,3 mg, da höhere Dosen keinen zusätzlichen Erfolg zeigten. Das Risiko eines schweren Visusverlustes lag nach einem Jahr Therapie bei 10%, während es in der Placebo-Gruppe bei 22% lag. Die häufigste Komplikation war mit 1,3% eine Endophthalmitis (77,78). (2) Diese Ergebnisse kommen nicht an den Therapieerfolg der unten beschriebenen Wirkstoffe heran.

### **6.5.2 Ranibizumab:**

Ranibizumab ist ein humanisiertes, monoklonales, rekombinantes Antikörperfragment, welche mit hoher Affinität alle Isoformen des VEGF-A bindet. Ranibizumab besitzt im Vergleich zu Bevacizumab eine höhere Bindungsaffinität zu VEGF, eine geringere Molekülgröße und hat daher eine kürzere Halbwertszeit sowohl im Auge, wie auch im Serum. (61)

„Es liegen zwei Phase-3-Studien vor, die Ende 2006 publiziert wurden und an denen ca. 1200 Patienten teilnahmen (92,93). Dabei wurde 0,5mg Ranibizumab in 4-Wochen-Abständen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten in den Glaskörper injiziert. Hierbei zeigte sich, dass sowohl bei Patienten mit minimal klassischer oder okkulter CNV (MARINA-Studie) als auch mit überwiegend klassischer CNV (ANCHOR-Studie) bei mehr als 90% der Patienten eine Visusstabilisierung (Visusverlust von nicht mehr als 3 Zeilen auf der ETDRS Tafel) und bei 30 – 40% sogar eine Visusverbesserung (Visusgewinn von mindestens 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel) erreicht werden konnte.“ (79)

„In den Zulassungsstudien bestand zudem kein Anhalt für eine systemische Nebenwirkung von Ranibizumab. Allerdings war in einer weiteren Studie sowie in einer Metaanalyse aller Studien eine leicht erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe zu finden (2,7 vs. 1,1%) (80,81).“ (79)

„Die Parameter zur Wiederbehandlung und Therapiedauer sind wissenschaftlich noch nicht eindeutig definiert. Es ist deshalb davon auszugehen, dass in der Mehrzahl der Fälle mehr als 3 Injektionen in monatlichen Abständen notwendig

sind und dass die individuelle Behandlungshäufigkeit und Behandlungsdauer nur durch eine engmaschige Kontrolle der Patienten festgelegt werden kann.“ (79)

### **6.5.3 Bevacizumab:**

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Vollantikörper, der alle Isoformen von VEGF bindet. Der Wirkstoff wurde für die Tumorthherapie entwickelt, wo er als intravenös verabreichtes Medikament der Angiogenese entgegenwirkt.

Arzneimittelrechtlich ist Bevacizumab in Österreich weder für die intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der AMD zugelassen. In einigen Ländern wird Bevacizumab im „off-label-Status“ verwendet. Auch wenn bis jetzt kein zusätzliches Risiko gegenüber den oben stehenden Wirkstoffen gezeigt werden konnten (82), gibt es noch keine Studien, die die langfristige Sicherheit von Bevacizumab gewährleistet. Aufgrund der längeren Serumhalbwertszeit gegenüber Ranibizumab ist ein höheres systemisches Komplikationsrisiko nicht auszuschließen und muss in zukünftigen Arbeiten überprüft werden.

In einer Metaanalyse aller publizierter Studien zur Therapie der neovaskulären AMD mit Bevacizumab wurde nachgewiesen, dass Bevacizumab einen positiven Effekt in der Behandlung der neovaskulären AMD hat. (83)

„Randomisierte klinische Studien mit einem einer Phase-3-Studie vergleichbaren Evidenzniveau liegen allerdings nur vereinzelt und mit relativ geringen Patientenzahlen vor (84). Die publizierten Studien haben im Wesentlichen zeigen können, dass die intravitreale Injektion von Bevacizumab zu besseren Resultaten als die PDT führt (83).“ (79)

In sogenannten randomisierten, kontrollierten „Head-to-head“-Studien soll die Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab verglichen werden (79,85).

Es konnte gezeigt werden, dass bei nahezu identen Kriterien zur Wiederbehandlung weniger intravitreale Applikationen mit Bevacizumab als mit Ranibizumab notwendig waren. Dies ist auf die unterschiedliche verabreichte Dosis aber auch auf die längere Halbwertszeit von Bevacizumab zurückzuführen. (83,86-88,98)

In einer großen Studie, in der 7113 intravitreale Bevacizumab-Applikationen in 12 Ländern ausgewertet wurden, zeigte sich, dass diese Therapieform als kurzfristig sehr risikoarm bezeichnet werden kann. Die häufigsten Komplikationen waren unter anderem ein Blutdruckanstieg, der mit antihypertensiven Medikamenten leicht zu kontrollieren war, zerebrovaskuläre Vorfälle, neue subretinale Blutungen, Risse des retinalen Pigmentepithels, Hornhauterosionen, Endophthalmitis, Netzhautablösungen, akute Sehverluste, subkonjunktivale Blutungen und Uveitis. Der Blutdruckanstieg war mit 0,21% der Fälle die häufigste Komplikation. Alle anderen Vorfälle lagen unter 0,15%. Diese Angaben zeigen, wie sicher die intravitreale Applikation von Bevacizumab ist. Allerdings gibt es noch keine Angaben, die den langfristigen Effekt von Bevacizumab beschreiben. (90)

#### **6.5.4 Kombinationstherapie mit PDT und Anti-VEGF Therapie:**

Die Kombination von PDT und Anti-VEGF Therapie erwies sich im Vergleich zur PDT alleine als eindeutig effizienter, was den Visus und den Rückgang von subretinaler Flüssigkeit betrifft. Die Komplikationsrate war höher als bei der PDT alleine und auch höher, als bei vergleichbaren Studien mit Ranibizumab alleine. (91)

Größere randomisierte, kontrollierte Studien, die eine Ranibizumab-Monotherapie mit dieser Therapieform vergleichen und Studien, die eine Trippeltherapie mit PDT, Anti-VEGF Therapie und Dexamethason mit anderen Therapieformen vergleichen sind in Arbeit. (2)

## 7 Behandlungskriterien

In einigen Studien zeigte sich, dass die besten Visusergebnisse innerhalb von ein bis zwei Jahren mit einer regelmäßigen monatlichen Applikation zu erreichen sind (92-95). Heute wird nach der Initialphase mit drei monatlichen intravitrealen Applikationen eine individuelle visusabhängige Erhaltungstherapie empfohlen.

„Hierbei sollte immer dann eine erneute Injektion erfolgen, wenn der Visus sich um mehr als 5 Buchstaben verschlechtert. Die weitere Strategie zur Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Therapie zum Erhalt des initialen Visusgewinns ist aber nicht in prospektiven randomisierten Studien wissenschaftlich etabliert. Dennoch können aus den mittlerweile publizierten Studien und Fallserien relevante Schlüsse für eine sinnvolle Wiederbehandlungsstrategie abgeleitet werden.“ (94)

„In den Studien PIER (96,97) und EXCITE (95) wurde die schematische Verlängerung der Behandlungsintervalle auf 3 Monate getestet. Hierdurch konnte der initiale Visusgewinn nach drei Injektionen aber nicht gehalten werden, sondern der mittlere Visus nahm kontinuierlich ab. Hierbei zeigte es sich, dass das wiederholte Auftreten eines Makulaödems („rebound“), das mit einem Visusverlust verbunden war, zwar morphologisch reversibel sein kann, funktionell aber mit irreversiblen Funktionsverlust z.B. durch Photorezeptorschäden einhergeht. Erwähnt sei aber, dass in diesen Studien ca. 40% der Augen bei Anwendung dieses fixen Behandlungsschemas ihren initialen Visusgewinn aufrecht erhielten.“ (94)

„Alternativ zu den fixen Behandlungsintervallen im Anschluss an die Initialphase wurden flexible, individuell bedarfsgesteuerte Behandlungsschemata angewandt und untersucht. In der PrONTO-Studie (98,99), einer unkontrollierten open-Label Studie, wurden 40 Patienten monatlich untersucht, und immer dann wiederbehandelt, wenn

- a)  $\geq 5$  Buchstaben Visusverlust mit Nachweis von Flüssigkeit in der Makula oder
- b) eine Dickenzunahme der zentralen Netzhaut um  $100\mu\text{m}$  oder
- c) neue Blutungen in der Makula oder
- d) neue CNVs oder

e) persistierende Flüssigkeit, trotz Behandlung im Vormonat diagnostiziert wurden.“ (94)

„Referenzpunkt war jeweils die Visite des Vormonats bzw. das letzte Angiogramm. In der PrONTO-Studie wurden während des ersten Jahres im Durchschnitt 5,6 Injektionen verabreicht. Der durchschnittliche Visus konnte auf dem Niveau, welches nach den 3 monatlichen Injektionen in der Initialphase erreicht wurde, im Mittel gehalten werden (ca. 10 Buchstaben Besserung) (99). D.h. mit der Hälfte der Injektionen konnten in PrONTO die Ergebnisse der Zulassungsstudien ANCHOR und MARINA erreicht werden. Auch im zweiten Jahr war der durchschnittliche Visus stabil und die Anzahl der Injektionen deutlich geringer (insgesamt wurden über 2 Jahre im Durchschnitt 9,9 Injektion gegeben) (94,99).“ (94)

## II: Studienteil

### 8 Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist die häufigste Ursache für irreversible Erblindung und schwere Sehbehinderung bei Menschen über 60 Jahren in den Industriestaaten. (100-104)

Da die Erkrankung stark altersabhängig ist, kann man auf Grund der wandelnden Altersstruktur in den Industriestaaten davon ausgehen, dass in Zukunft mehr Patienten davon betroffen sein werden. (42)

Neben dem Alter sind Rauchen, ethnologische Unterschiede und genetische Faktoren wichtige bekannte Risikofaktoren. (1,26)

Die exsudative AMD wird charakterisiert durch das Wachstum von abnormen, minderwertigen, choroidalen Blutgefäßen durch die Bruch'sche Membran unter das subretinale Pigmentepithel, das zum Austritt von Flüssigkeit und/oder Blut in den subretinalen Raum der Makula und zu einer Ablösung des subretinalen Pigmentepithels führt. (105) Unbehandelt führt das zur Zerstörung der Fotorezeptoren und zu zentralem Sehverlust. Nach einigen Monaten werden die Gefäße durch fibrovaskuläre Narben ersetzt. (106) Menschen mit zentralem Skotom sind im Alltag stark eingeschränkt. Lesen, Gesichtserkennung, Autofahren und vieles mehr ist kaum mehr möglich und die Lebensqualität sinkt erheblich. (107)

In der Therapie der feuchten AMD hat sich in den letzten Jahren einiges verändert. Allerdings ist es noch nicht möglich die Patienten vollkommen zu heilen. Die Therapie der Wahl ist die intravitreale Applikation von Anti-VEGF Substanzen, die wiederholt über Jahre durchzuführen ist. In den ersten größeren, randomisierten Studien wurden die Patienten monatlich über zwei Jahre behandelt. (92,93) In anderen kleineren Studien hat sich gezeigt, dass auch mit weniger Behandlungen ein ähnlicher Therapieerfolg zu erzielen ist. (99,108,109)

An der Augenklinik Graz wird diese Therapie mit einer Initialbehandlung von drei intravitrealen Bevacizumab-Applikationen in Abständen von je vier bis sechs Wochen durchgeführt. Nach der ersten Dreierserie und nach jeder weiteren Bevacizumab-Behandlung wurden die Patienten vom niedergelassenen Facharzt regelmäßig kontrolliert und bei Visusverschlechterung oder klinischen Zeichen einer Aktivität für eine neuerliche Therapie zugewiesen.

Momentan wird vor allem über die zwei Wirkstoffe Ranibizumab und Bevacizumab diskutiert, die ähnlich, aber keineswegs gleichwertig sind.

Im Vergleich zu allen anderen bisher erprobten Therapieformen weist die Anti-VEGF-Therapie bei richtiger Indikationsstellung in nahezu allen publizierten Arbeiten nur einen geringeren Visusverlust auf. In vielen Fällen konnte sogar eine Verbesserung der Sehkraft erzielt werden. (92,93)

Die bisher bekannten Nebenwirkungen sind äußerst selten. Diese waren unter anderem ein Blutdruckanstieg, zerebrovaskuläre Vorfälle, Anstieg des Augeninnendrucks, Endophthalmitis, Netzhautablösung, subkonjunktivale Blutungen. Der Blutdruckanstieg war mit 0,21% der Fälle die häufigste Komplikation. Alle anderen Vorfälle lagen unter 0,15%. Allerdings gibt es noch keine Angaben, die den langfristigen Effekt von Bevacizumab beschreiben. (90,110)

Bevacizumab wurde 2004 für die intravenöse Infusionstherapie bei metastasierendem Dickdarmkarzinom zugelassen und weist große Ähnlichkeiten mit Ranibizumab auf. Während die Kosten der intravitrealen Therapie mit Bevacizumab wesentlich geringer sind als die Kosten von Ranibizumab, besteht in der Wirkung kein wesentlicher Unterschied (108). Allerdings ist die Anwendung von Bevacizumab bis heute noch „off label“, da es noch keine Phase 4 Studie gibt, die die Wirkung mit der von Ranibizumab vergleicht. Solche randomisierten, kontrollierten sogenannten „Head-to-head“-Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab mit Ranibizumab sind in der Auswertungsphase. (89)

Es gibt nur wenige Arbeiten über die Anzahl der intravitrealen Bevacizumab-Applikationen, welche Patienten, die an AMD leiden, erhalten sollen.

Durchschnittlich reicht das von 3,4 bis 5 intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen (IVOMs) im ersten Jahr. (86,108) Im zweiten Jahr gibt es nur einen Autor der die benötigte Anzahl der Bevacizumab-Behandlungen mit 1,5 beschreibt. (111) Bis jetzt gibt es allerdings keine Arbeit, die mehrere Patienten über volle 3 Jahre beobachtet hat. In dieser Arbeit soll daher erstmals gezeigt werden, wie viele intravitreale Applikationen mit Bevacizumab über den vollen Zeitraum von drei Jahren benötigt werden. Diese Frage ist nicht nur für den Patienten von Bedeutung, sondern auch aus ökonomischer Sicht von großer Wichtigkeit. Für den Patienten ist es interessant zu wissen, wie viele IVOMs voraussichtlich in den nächsten Jahren geplant sind und in welchen Abständen diese, bis jetzt nur im Krankenhaus durchgeführten Eingriffe, notwendig sind. Natürlich darf man auch die ökonomische Sicht nicht vernachlässigen, da man eine hohe Anzahl an IVOMs benötigt und die injizierten Substanzen sehr teuer sind.

In diesem Projekt soll nun die Anzahl der durchschnittlichen intravitrealen Bevacizumab-Behandlungen pro Patient für die ersten drei Jahre im Routinebetrieb eruiert werden.

## 9 Material und Methoden

Bei dieser retrospektiven Studie wurden die Krankengeschichten von 1364 Patienten, die zwischen April 2006 und März 2009 mit der Diagnose exsudativer AMD an der Universitäts-Augenklinik-Graz aufschienen, kontrolliert. Bei Patienten, die in diesem Zeitraum ihre erste intravitreale Bevacizumab-Applikation erhielten, wurde eruiert, wie viele weitere Applikationen in den darauffolgenden Jahren, bis März 2010, verabreicht wurden. Ausschlusskriterien waren eine bereits erhaltene photodynamische Therapie oder Laserkoagulation am betroffenen Auge. Alle Augen, die zumindest eine IVOM im vorgegebenen Zeitraum bekamen, fielen in die Studie. Nach der ersten Dreierserie und nach jeder weiteren Bevacizumab-Behandlung wurden die Patienten vom niedergelassenen Facharzt kontrolliert und bei Visusverschlechterung oder klinischen Zeichen einer Aktivität für eine neuerliche Therapie zugewiesen.

Neben Namen, Geschlecht und Alter des Patienten, wurde auch genau eruiert, wann die erste Behandlung stattgefunden hat. Anschließend wurde nach jedem abgeschlossenen Jahr die genaue Anzahl der IVOMs pro Jahr dokumentiert. Je nach dem, wann die erste Behandlung stattgefunden hat, konnte man bis zu drei volle Jahre auswerten. Es wurde auch das zweite Auge berücksichtigt, falls auch dort IVOMs erforderlich waren.

### 9.1 **Ausschlusskriterien:**

Ausschlusskriterien waren eine bereits erhaltene intravitreale AMD-Therapie vor April 2006 am betroffenen Auge, wie PDT, LK, intravitreales Triamcinolon oder eine Kombination aus diesen. *Abb. 6*

### 9.2 **Patientenkollektiv:**

Im vorgegebenen Zeitraum wurden 1364 Patienten mit der Diagnose feuchte altersabhängige Makuladegeneration an der Universitäts-Augenklinik Graz untersucht. Davon fielen insgesamt 793 Patienten aus, weil 302 schon eine PDT, LK, intravitreales Triamcinolon oder eine Kombination vor April 2006 bekommen

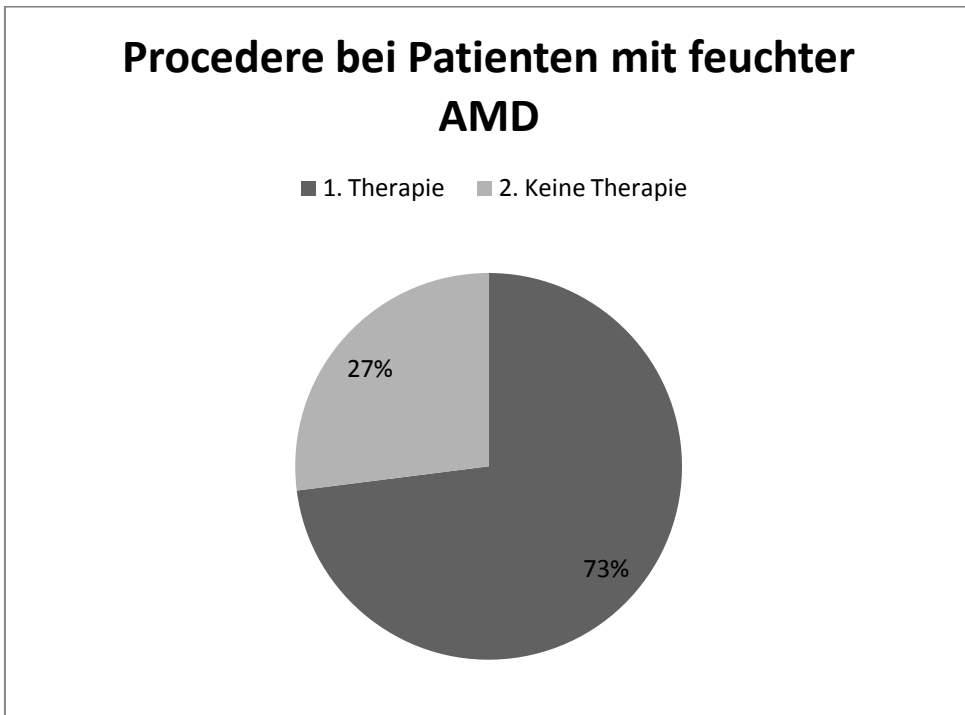
hatten. Im Beobachtungszeitraum erhielten 102 Patienten eine photodynamische Therapie (hier werden auch Patienten inkludiert, die eine Kombination aus Injektionen und PDT erhalten haben), 14 Patienten erhielten eine Laserkoagulation und 3 Patienten eine Kombination aus PDT und LK. Wegen bereits zu fortgeschrittenem Krankheitsverlauf haben 372 Patienten trotz der Diagnose feuchter AMD keine Therapie erhalten. Bei diesen Zahlen handelt es sich um das erstbehandelte Auge der Patienten. Es blieben 571 Patienten, die am ersten Auge zumindest eine IVOM bekamen und nicht in die Ausschlusskriterien fielen. *Abb. 5*

Es gibt 58 Patienten, die am ersten Auge in die Ausschlusskriterien fielen und am zweiten Auge IVOMs erhielten. Daher kommen wir insgesamt auf 629 Studienpatienten, die entweder am ersten und/oder am zweiten Auge zumindest eine intravitreale Bevacizumab-Applikation im vorgegebenen Zeitraum erhielten. Sowohl am ersten wie auch am zweiten Auge bekamen 64 Patienten IVOMs. Insgesamt wurden daher 693 Augen in die Studie aufgenommen.

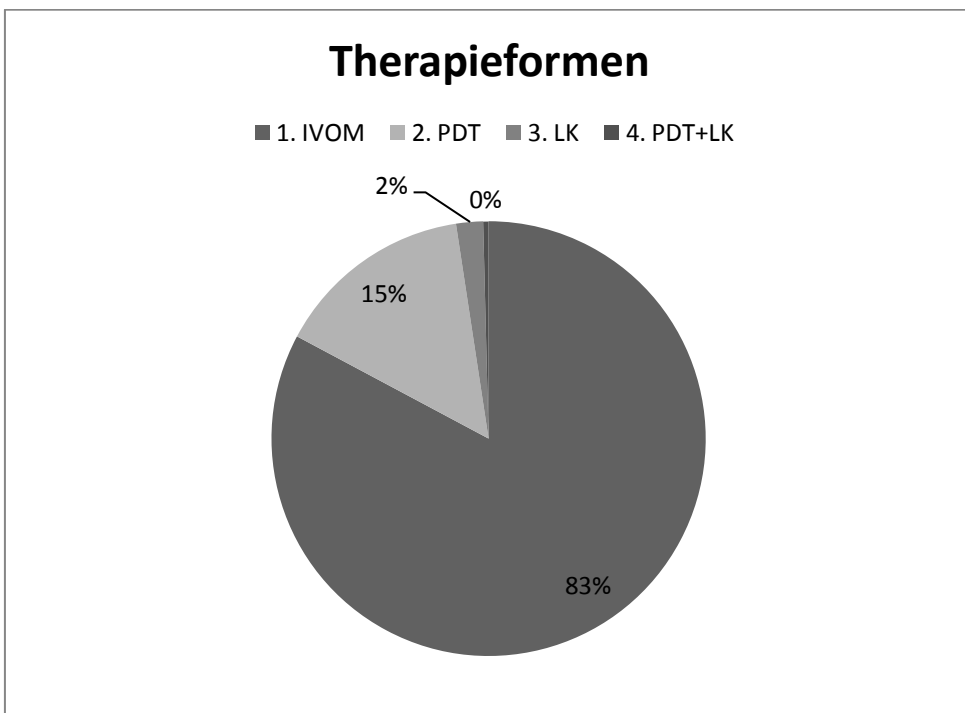
Die 629 Studienpatienten waren im Schnitt 81 Jahre alt und zu 72% weiblich. Die durchschnittliche Anzahl an intravitrealen Bevacizumab-Applikationen über drei Jahre bis zum März 2010 wurde pro Patienten statistisch erhoben.

### **9.3 Statistische Analyse:**

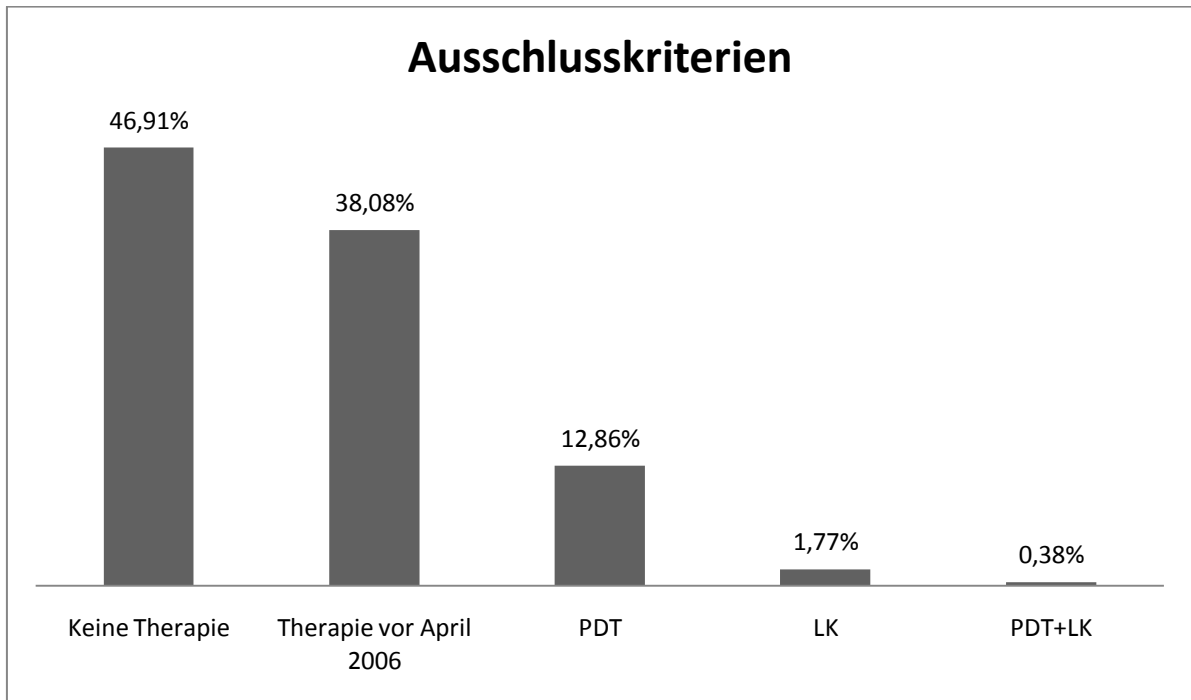
Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Softwareprogramme Microsoft Excel 2007 und SPSS 16.0.



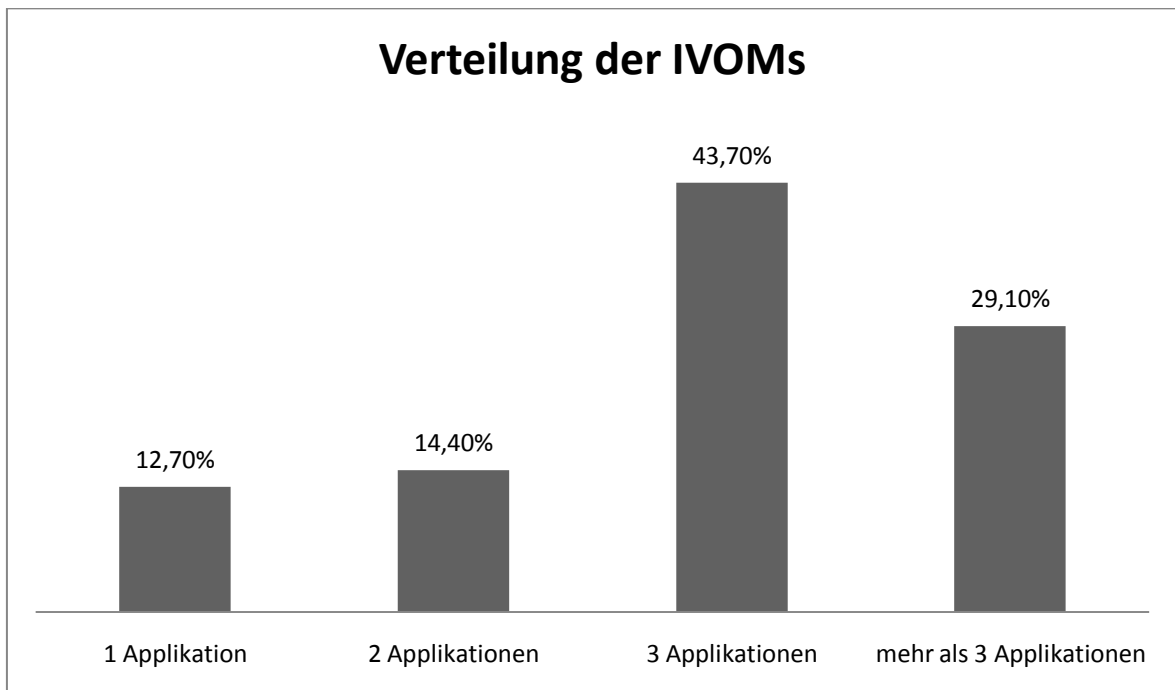
**Abb. 4: Therapiehäufigkeit aller untersuchten Patienten (n=1364)**



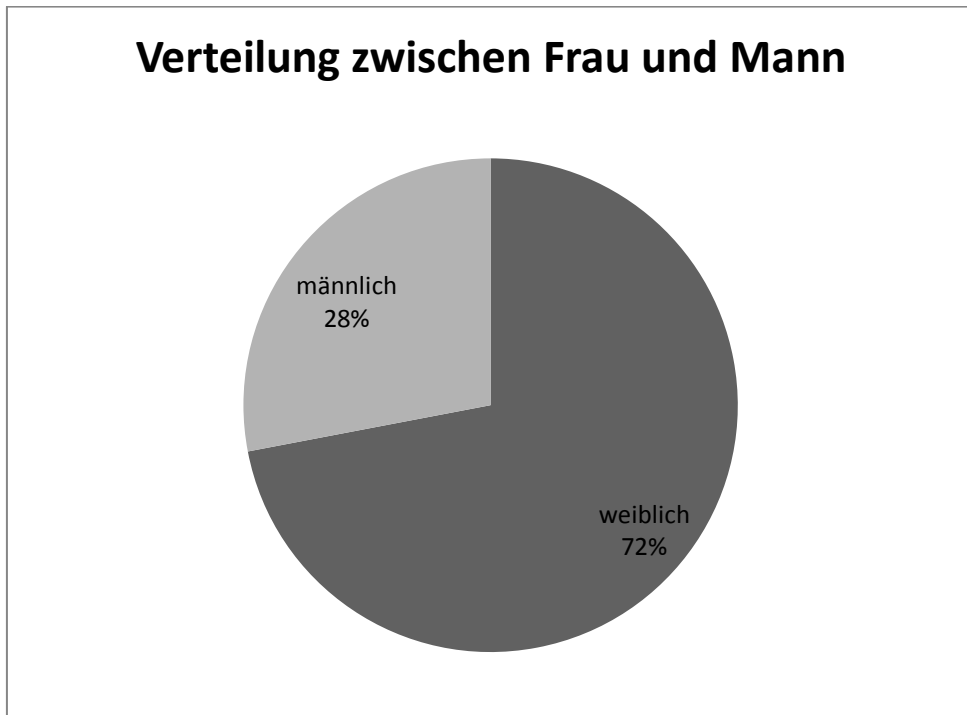
**Abb. 5: Häufigkeit der Therapieformen aller Patienten, die nach April 2006 erstmals therapiert wurden (n=690)**



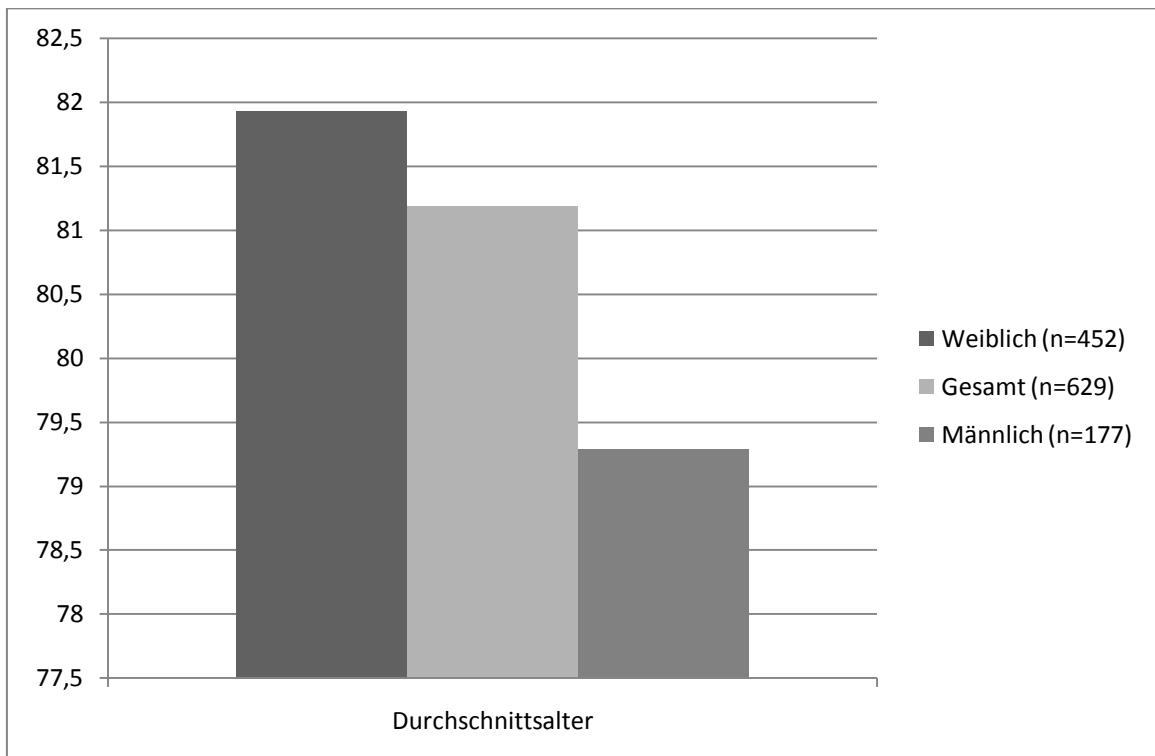
**Abb. 6: Häufigkeit der Ursachen aller ausgeschlossenen Patienten (n=793)**



**Abb. 7: Verteilung der erhaltenen IVOMs pro Auge im ersten Jahr (n=693)**



**Abb. 8: Prozentuelle Geschlechtsverteilung der Studienpatienten/innen (n=629)**



**Abb. 9: Durchschnittsalter der Studienpatienten/innen (n=629)**

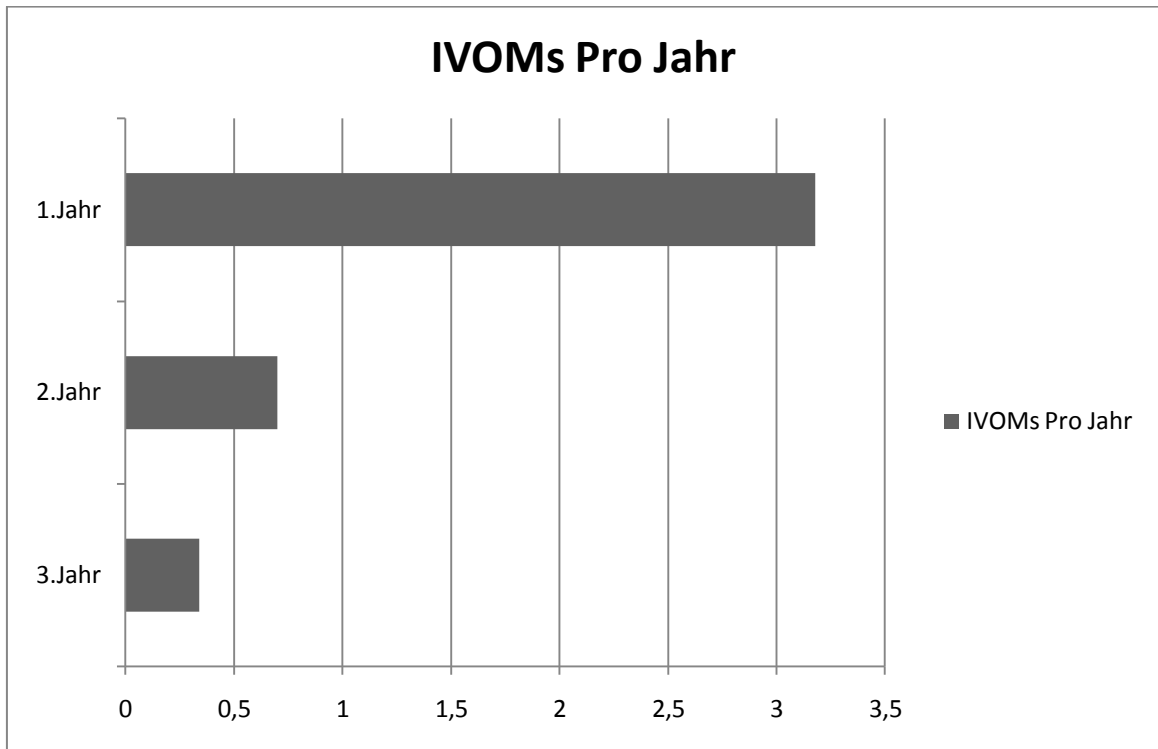
## 10 Ergebnisse – Resultate

Im Schnitt wurden im ersten Jahr 3,18, im zweiten 0,7 und im dritten 0,34 intravitreale Bevacizumab-Applikationen verabreicht. *Abb. 10*

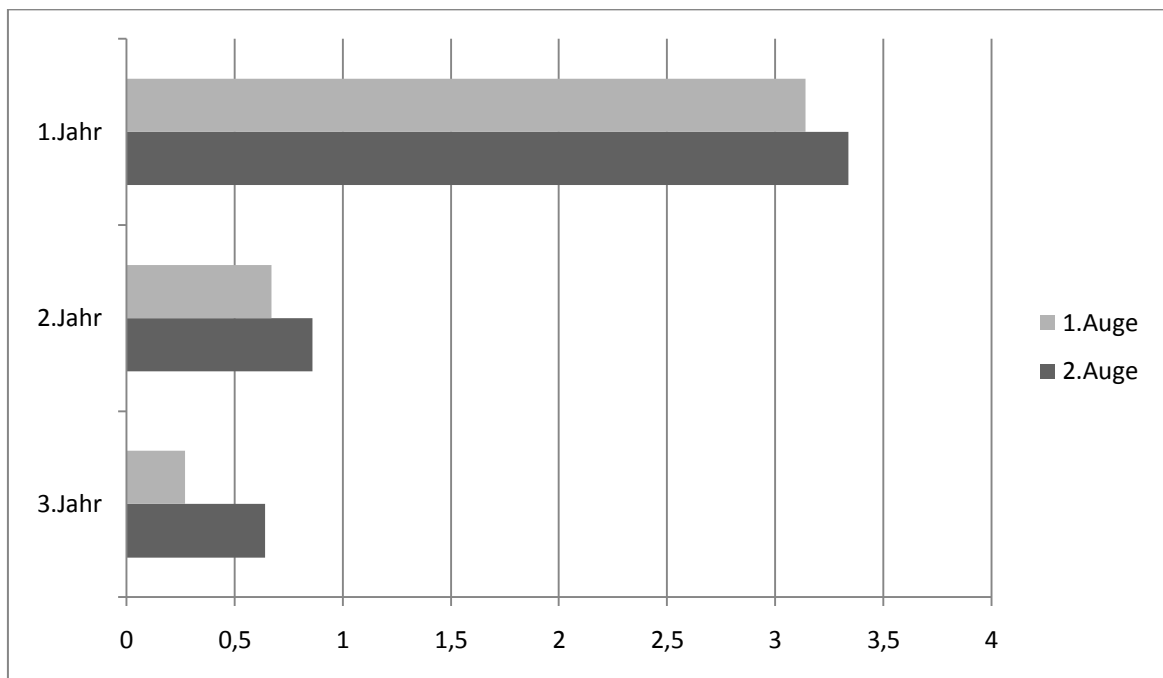
Die Patienten haben im ersten Jahr 3,14 IVOMs am ersten Auge erhalten. Im Vergleich dazu liegt die durchschnittliche Zahl der Applikationen am zweiten Auge bei 3,34. In den meisten Fällen haben die Patienten 3 IVOMs im ersten Jahr erhalten (zu 44%), das Maximum liegt bei 10 IVOMs pro Jahr.

27% der Patienten haben weniger als 3 IVOMs im ersten Jahr erhalten.

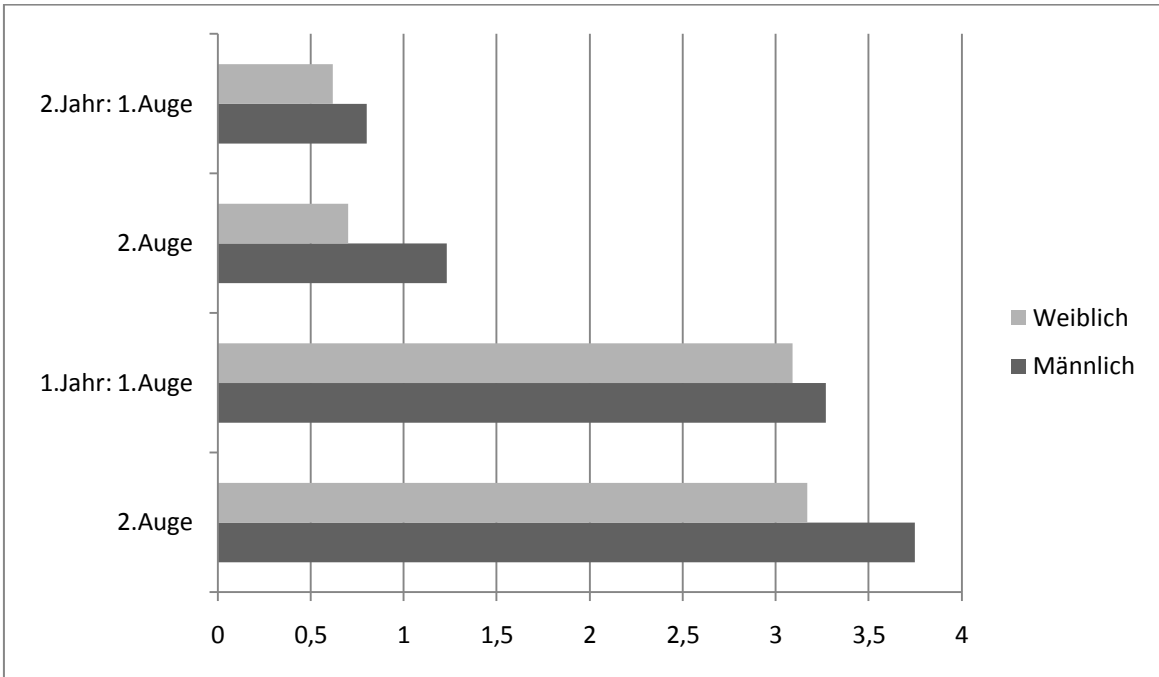
Im zweiten Jahr haben die Patienten durchschnittlich 0,67 IVOMs am ersten- und 0,86 Applikationen am zweiten Auge erhalten. Im dritten vollen Jahr waren es am ersten Auge 0,27 und am zweiten Auge 0,64 IVOMs. *Abb. 11*



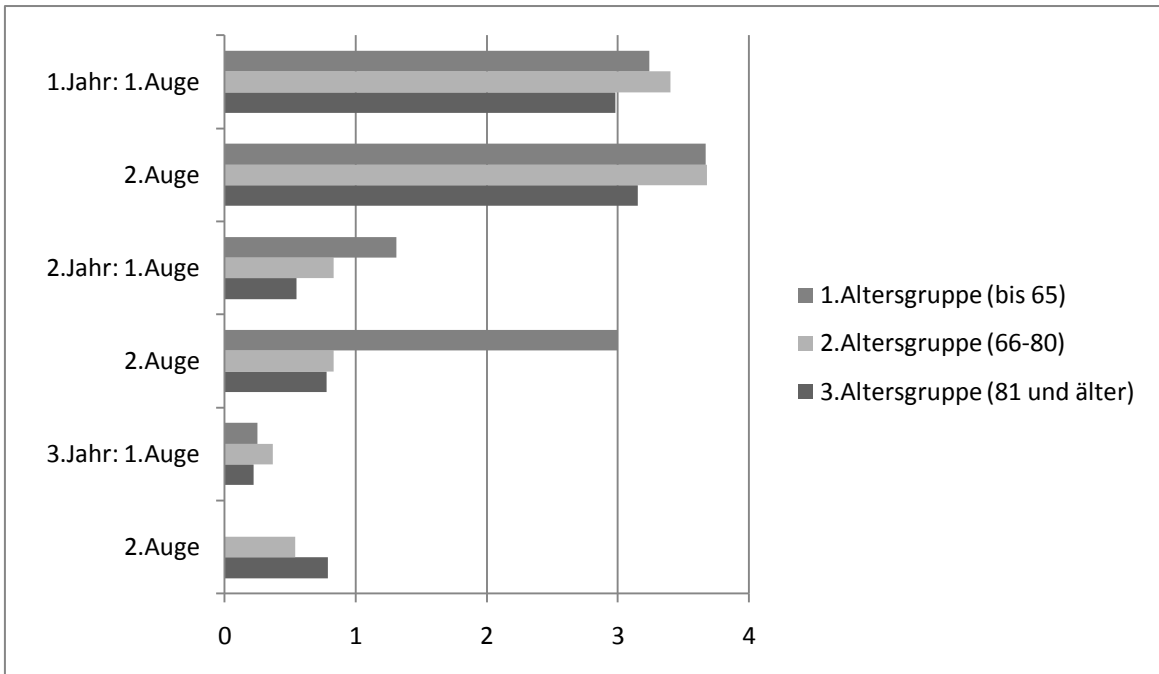
**Abb. 10: Anzahl der IVOMs pro Jahr und Patienten**



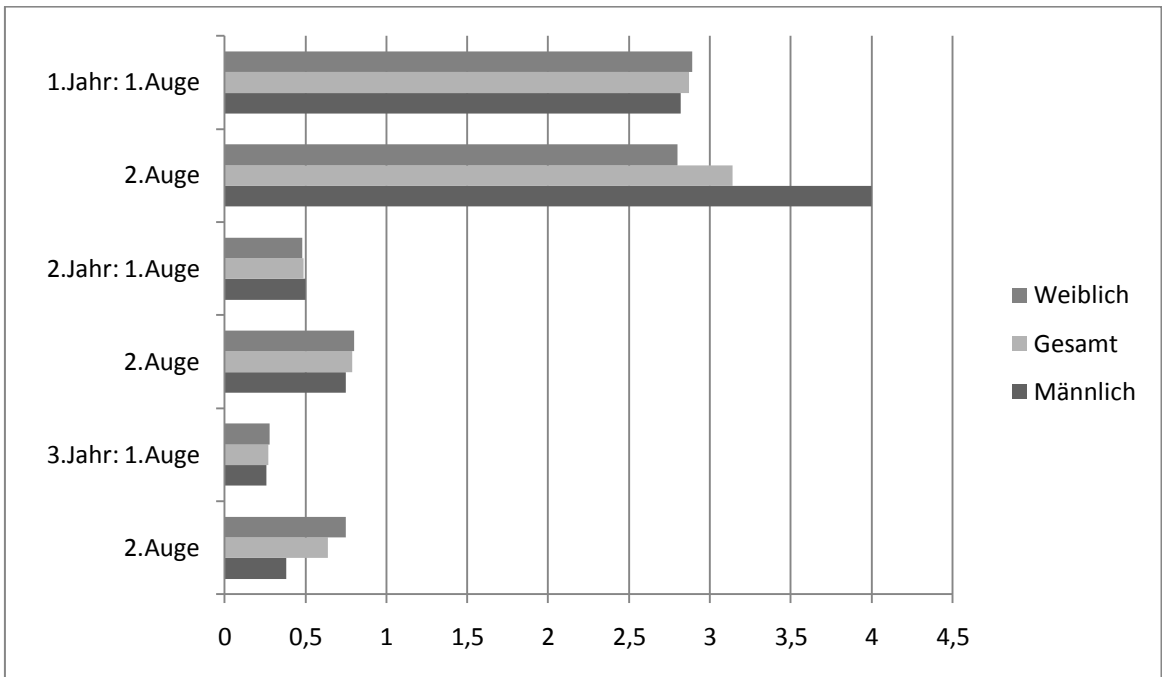
**Abb. 11: Anzahl der IVOMs pro Jahr und Auge**



**Abb. 12: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Patienten/innen in Bezug auf die erhaltenen IVOMs**



**Abb. 13: Anzahl der IVOMs bei Patienten in 3 verschiedene Altersgruppen**



**Abb. 14: Anzahl der IVOMs bei Patienten, die über volle 3 Jahre therapiert wurden (n=142)**

Bei Gegenüberstellung der geschlechtsspezifischen Werte benötigen Männer im Durchschnitt mehr IVOMs als Frauen. *Abb. 12*

Von den 629 Patienten wurden 142 (22,6%) drei volle Jahre untersucht. Die anderen 487 Patienten haben ihre erste IVOM zu einem Zeitpunkt bekommen, zudem man nur ein oder zwei volle Jahre werten konnte.

Die Patienten, die über volle drei Jahre dokumentiert wurden haben am ersten Auge im ersten Jahr 2,87 IVOMs bekommen, im zweiten Jahr 0,49 und im dritten Jahr 0,27 intravitreale Bevacizumab-Applikationen erhalten.

Am zweiten Auge sind die Werte wieder höher. Im ersten Jahr 3,14, im zweiten 0,79 und im dritten Jahr 0,64. Allerdings hat es nur 28 Patienten gegeben, die am zweiten Auge über volle drei Jahre therapiert wurden.

Von den 142 Patienten, die über volle 3 Jahre therapiert wurden, bekamen 22 (15,5%) im dritten Jahr noch immer zumindest eine IVOM. 120 Patienten (85,5%) erhielten im dritten Jahr keine IVOM mehr. *Abb. 14*

Bei der Einteilung der Patienten in drei verschiedene Altersgruppen haben sich folgende Ergebnisse gezeigt.

In die erste Altersgruppe (mit geringster Patientenanzahl 22) fallen alle, die 65 Jahre oder jünger sind. Die zweite Altersgruppe beinhaltet alle Patienten zwischen 66 und 80 und in der dritten Gruppe (größte Gruppe) finden sich alle Patienten die 81 Jahre und älter sind.

Am ersten Auge ergaben sich im ersten Jahr folgende Werte: 1. Altersgruppe – 2. Altersgruppe – 3. Altersgruppe: 3,24 – 3,40 – 2,98 (Schnitt: 3,14). Im zweiten Jahr: 1,31 – 0,83 – 0,55 (Schnitt: 0,67) und im dritten Jahr: 0,25 – 0,37 – 0,22 (Schnitt: 0,27).

Am zweiten Auge, im ersten Jahr: 3,67 – 3,68 – 3,15 (Schnitt: 3,34), im zweiten Jahr: 3,0 – 0,83 – 0,78 (Schnitt: 0,86) und im dritten Jahr: 0,0 – 0,54 – 0,79 (Schnitt: 0,64). *Abb. 13*

## 11 Diskussion

Hauptaugenmerk dieser Studie gilt der durchschnittlichen Anzahl der intravitrealen Bevacizumab-Applikationen pro Patienten. An der Universitäts-Augenklinik Graz wird diese Therapie mit einer Initialbehandlung von drei IVOMs in Abständen von je vier bis sechs Wochen und Wiederbehandlung bei klinischen Zeichen einer neuerlichen Aktivität seit 2006 durchgeführt.

In den ersten randomisierten Studien wurden die Patienten monatlich über zwei Jahre behandelt. (92,93) In anderen kleineren Studien wurde das Behandlungsintervall nach der ersten Dreierserie auf eine IVOM alle drei Monate erhöht. Dieses verlängerte Behandlungsintervall brachte schlechtere Ergebnisse mit sich. Ein sehr flexibles Behandlungsregime, bei dem die Patienten nach der ersten 3-Serie monatlich kontrolliert wurden und bei ersten Anzeichen einer Verschlechterung der AMD eine weitere intravitreale Applikation erhielten, zeigte ähnlich gute Ergebnisse wie bei der monatlichen Applikation von Anti VEGF-Substanzen. (92,93,96,99,108,109)

Es ist allerdings notwendig die Patienten regelmäßig in kurzen Abständen zu untersuchen, da man gegebenen Falls eine sofortige Therapie einleiten muss. Zu diesen Untersuchungen gehören neben dem Visus und einer Fundusuntersuchung auch eine OCT-Untersuchung und eventuell eine Fluoreszenzangiographie. Da diese Geräte in den Ordinationen der Augenärzte nur selten vorhanden sind, sind ein frühzeitiges Erkennen und damit eine optimale Patientenbetreuung schwerer möglich. Derzeit wird die Untersuchung mit dem OCT-Gerät im niedergelassenen Bereich nicht honoriert. Daher leisten sich nur sehr wenige Augenärzte diese relativ teuren Geräte. Sowohl die spezielle Diagnostik durch OCT und Fluorangiographie wie auch die Applikation des Anti VEGF-Wirkstoffs in den Glaskörper wird daher nur in den Krankenhäusern durchgeführt.

Es ist in der Ordination nicht immer einfach Wiederbehandlungskriterien zu vereinheitlichen, da die individuelle Situation des Patienten mitberücksichtigt werden muss. Beispielsweise gilt dies für multimorbide Patienten mit einem langen

Anreiseweg, die von sich aus skeptisch gegenüber der Behandlung sind. Letztendlich ist die Entscheidung, ab wann und ob jemand eine IVOM erhalten sollte oder nicht, eine subjektive, die der Augenarzt gemeinsam mit dem Patienten, unter Berücksichtigung der aktuellen Fachliteratur, individuell treffen muss. Das ist auch ein Grund dafür, dass man diese retrospektive Arbeit, die die Zahlen im Routinebetrieb widerspiegeln soll, nicht unbedingt mit den Zahlen einer prospektiven Arbeit vergleichen kann.

Regelmäßige, genaue Untersuchungen, unter Berücksichtigung der aktuellen Wiederbehandlungskriterien sind jedoch unbedingt notwendig. Dabei ist die OCT-Untersuchung nicht mehr wegzudenken.

Der Vorteil des flexiblen Behandlungsregimes liegt sicherlich darin, den Patienten einige teilweise nicht notwendige IVOMs zu ersparen. Auch wenn die intravitreale Bevacizumab-Applikation grundsätzlich ein sicheres Verfahren ist, ist es doch ein invasiver Eingriff, bei dem man Komplikationen und Nebenwirkungen nicht vollkommen ausschließen kann und der für den Patienten oft eine Belastung darstellt. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass durch die stark reduzierte Anzahl an IVOMs, die Kosten für den relativ teuren Wirkstoff reduziert werden können.

Hier muss auch der Unterschied zwischen den zwei momentan gängigsten Wirkstoffen Ranibizumab und Bevacizumab zur Behandlung der exsudativen AMD erwähnt werden. In der Wirksamkeit und Sicherheit im ersten Jahr besteht kein wesentlicher Unterschied (108). Allerdings gibt es noch keine langfristigen Ergebnisse zur Sicherheit von Bevacizumab. Die Anwendung von Bevacizumab ist bis heute noch „off label“, da es noch keine Phase 4 Studie gibt, die die Wirkung mit der von Ranibizumab vergleicht. Solche randomisierten, kontrollierten Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab mit Ranibizumab sind in der Auswertungsphase. (85,89)

Ein nicht zu vernachlässigender Unterschied liegt in den Kosten, wobei Bevacizumab wesentlich günstiger ist als Ranibizumab. Bei der beträchtlichen Anzahl an Therapien, die in Zukunft notwendig sein wird, stellt sich die Frage, ob man sich den teureren Wirkstoff zu diesen Preisen überhaupt noch leisten kann.

Dazu gibt es schon Studien und wird es in Zukunft auch Arbeiten benötigen, die die ökonomische Sicht weiter beleuchten. (42)

Eine Arbeit zeigte, dass falls man das Potenzial der heute neu zur Verfügung stehenden evidenzbasierten Behandlungsverfahren und der Vitaminprophylaxe bei der altersbedingten Makuladegeneration voll ausschöpfen würde, Behandlungskosten entstünden, die der für die gesamte Ophthalmologie insgesamt zur Verfügung stehenden Mitteln entsprechen würden. Bis 2050 könnte sich diese Summe nochmals mehr als verdoppeln. (42) Dieses Szenario zeigt schon, dass man eine für den Patienten möglichst gute Therapie anbieten sollte, die aber auf lange Sicht auch finanzierbar ist.

In dieser Arbeit liegt die durchschnittliche Anzahl der intravitrealen Bevacizumab-Applikationen pro Patienten im ersten Jahr bei 3,2. Bashshur beschreibt in seiner Arbeit die durchschnittlichen intravitrealen Bevacizumab-Applikationen im ersten Jahr mit 3,4. (86) Allerdings inkludiert seine prospektive Studie nur 51 Augen. In einer anderen Studie beträgt die durchschnittliche Zahl sogar 5 IVOMs pro Patient im ersten Jahr. (108) In mehreren Studien zeigte sich, dass die durchschnittliche Anzahl der Ranibizumab-Applikationen im ersten Jahr etwas höher ist, als in dieser Studie. (98,112) In einer Arbeit wurde bei gleichen Wiederbehandlungskriterien die durchschnittliche Anzahl der Bevacizumab-Applikationen mit denen der Ranibizumab-Applikationen verglichen. (108) Hier kam man auf 5,0 Bevacizumab- und 5,5 Ranibizumab-Applikationen im ersten Jahr. Die etwas höhere Anzahl ist vielleicht auf eine leicht erniedrigte Halbwertszeit von Ranibizumab gegenüber Bevacizumab zurückzuführen. Im zweiten Jahr fiel die Zahl der IVOMs schon wesentlich geringer aus. Hier bekamen die Patienten in Graz durchschnittlich 0,7 IVOMs im Jahr. Bashshur ist der einzige Autor, der die Anzahl der intravitrealen Bevacizumab-Applikationen pro Auge im zweiten Jahr beschreibt. Er kommt auf 1,5 IVOMs und liegt damit klar über den Werten dieser Studie. (111)

Momentan gibt es allerdings noch keine Daten über die durchschnittliche Anzahl an intravitrealen Bevacizumab-Applikationen, die ein Patient im dritten Jahr benötigt. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 0,34 IVOMs im dritten Jahr. Hier konnten allerdings nur die 142 Patienten bewertet werden, die über volle drei Jahre behandelt wurden. Da diese Patienten in den ersten zwei Jahren schon

niedrigere Werte als der Schnitt hatten, ist anzunehmen, dass dieser Wert auch etwas niedriger ausgefallen ist.

Der Grund dafür, dass bei anderen Studien teilweise mehr IVOMs verabreicht wurden, liegt unter anderem am retrospektiven Charakter dieser Arbeit, die die Anzahl der IVOMs im Routinebetrieb widerspiegeln soll. Während bei prospektiven Studien die Patienten verlässlicher zu Kontrollterminen und geplanten IVOMs erscheinen, ist das im Routinebetrieb nicht immer der Fall.

Bei 27% der behandelten Augen wurden in dieser Arbeit unter drei IVOMs im ersten Jahr verabreicht. Bei allen bisher veröffentlichten Studien wurden im ersten Jahr zumindest drei IVOMs verabreicht. Allein diese Tatsache führt schon zu niedrigeren Werten in dieser Arbeit. Bei einigen Patienten, die nur ein oder zwei IVOMs anstatt den üblichen drei bekamen, testete man, ob eine intravitreale Bevacizumab-Applikation noch einen positiven Effekt auf die Sehkraft des Patienten hat. Viele dieser Patienten würden nicht in einer prospektiven Studie aufgenommen werden, da die Indikationsstellung für eine Anti VEGF-Therapie nicht eindeutig gegeben ist. Für einige Patienten ist dies die letzte Hoffnung auf eine Sehverbesserung, die man auch bei einer nur geringen Möglichkeit, niemanden verwehren möchte. Wenn nach der ersten IVOM keine Verbesserung auftritt, werden keine weiteren IVOMs mehr verabreicht. Manche Patienten lehnen nach der ersten IVOM auch von sich aus weitere IVOMs ab, oder sind aus anderen Gründen verhindert, zu eventuell sinnvollen Applikationsterminen zu kommen. Daran sieht man schon, dass ein großer Unterschied zwischen Routinebetrieb und prospektiven Studien mit ausgewähltem Patientengut besteht.

Die Werte dieser Arbeit beziehen sich also nicht so sehr auf einheitliche Wiederbehandlungskriterien bei allen Patienten, sondern eher auf die tatsächlichen Werte, die im Routinebetrieb erhoben wurden. Durch die große Patientenanzahl werden mögliche Störfaktoren relativ gut ausgeglichen und die Werte sind wahrscheinlich realitätsnäher als in prospektiven Studien mit vorherbestimmten Patienten.

Auch die höheren Werte von verabreichten IVOMs am zweiten Auge gegenüber dem ersten Auge lassen sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass sich die Patienten wegen der drohenden Erblindung für eine konsequente Therapie entscheiden. Außerdem sind sie dann schon mit der Erkrankung und dem Procedere vertraut. Zusätzlich werden funktionelle Schwankungen wesentlich rascher bemerkt. Oft wird eine AMD am ersten Auge nicht, oder erst spät erkannt, wenn das zweite Auge noch gut funktioniert.

Man sieht auch, dass die Anzahl der verabreichten IVOMs nach dem ersten Jahr von 3,2 auf 0,7 sinkt und auch im dritten Jahr halbiert sich die Anzahl noch einmal auf 0,34. Nur noch 15,5% der Patienten, die über volle drei Jahre untersucht wurden erhalten im dritten Jahr eine IVOM.

Es war in dieser Studie nicht möglich, die genauen Werte bezüglich Retinadicke und Visus vor und nach jeder Injektion auszuwerten, da diese Daten nicht bei allen Patienten vorhanden waren.

Die Tatsache, dass mehr Frauen als Männer mit exsudativer AMD diagnostiziert wurden, ist einerseits dadurch zu erklären, dass die feuchte AMD bei Frauen häufiger vorkommt als bei Männern. (1) Außerdem leben in der Altersgruppe, in der die Krankheit besonders häufig auftritt mehr Frauen als Männer. Nicht zuletzt ist die Hemmschwelle einen Arzt aufzusuchen durchschnittlich bei Frauen geringer als bei Männern. Die Werte stimmen weitgehend mit denen in anderen Studien überein. (98,112)

Das Durchschnittsalter das bei anderen Arbeiten zwischen 72 und 84 Jahren liegt, ist mit 81 Jahren leicht über dem Schnitt. (86,98,108,112) Vielleicht kommen manche Patienten im Routinebetrieb von sich aus erst später zum Augenarzt, oder werden vom praktizierenden Augenarzt erst später zur Behandlung geschickt, als das beim Patientenkollektiv in prospektiven Studien der Fall ist.

„Die neuen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit AMD werden in der Lage sein, die Zahl der Neuerblindungen bei rechtzeitiger Therapie deutlich zu senken, möglicherweise trotz der demographischen Veränderung auf ein niedrigeres

Niveau als heute. Soziale Folgekosten wie die professionelle Versorgung und pflegerische Betreuung können verringert werden. Die betroffenen Patienten werden durch die intravitrealen Injektionen wirtschaftlich eher entlastet, die Sozialversicherungssysteme aber mit Mehrkosten belastet werden.“ (42) Die Lebensqualität steigt auf jeden Fall an.

Diese Arbeit zeigt, dass im Routinebetrieb die Anzahl der verabreichten intravitrealen Bevacizumab-Applikationen pro Patienten niedriger ist als in allen bisherigen Studien. (86,108,111) Ein direkter Vergleich zwischen prospektiven Studien und dieser retrospektiven Studie ist aus oben genannten Gründen nur schwer möglich. Um einen Vergleich mit dieser Arbeit herzustellen, wird es noch andere Studien benötigen, die das Therapieverhalten bei Patienten mit exsudativer AMD im Routinebetrieb darstellen.

## 12 Literaturverzeichnis

1. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:17–39.
2. Cavallerano A, Cummings J, Freeman P, et al. Care of the Patient with Age-Related Macular Degeneration. Reference Guide for Clinicians. American Optometric Association 2010.
3. Dong LM, Childs AL, Mangione CM, et al. Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. *Am J Ophthalmol* 2004;138:91-108.
4. Mullins R, Russel S, Anderson D, et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J*.2000;14:835–846.
5. Lang G, Gareis O, Lang G, et al. *Augenheilkunde* 4.Auflage. Thieme 2008.
6. Brinkmann C, Adrion C, Mansmann U, et al. Klinische Merkmale, Progression und Risikofaktoren bei geographischer Atrophie. *Ophthalmologe* 2010;107:999–1006.
7. Ferris F, Fine S, Hyman L. Age-Related Macular Degeneration and Blindness due to Neovascular Maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1640-1642.
8. Ferris F, Davis M, Clemons T, et al. A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration: AREDS Report No. 18 *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1570–1574.
9. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1728–1737.
10. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology*. 1992;99:933.
11. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, et al. The five-year incidence and progression of agerelated maculopathy. *Ophthalmology*. 1997;104:7–21.

12. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1999;106:1049–1055.
13. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564–572.
14. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology*. 1995;102:371–381.
15. Javitt JC, Zhou Z, Maguire MG, et al. Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2003;110:1534–1539.
16. Evans JR. Risk Factors for Age-related Macular Degeneration. *Prog. Ret. Eye Res*. 2001;20:227-53.
17. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:728-35.
18. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1288-97.
19. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1701–1708.
20. Fraser-Bell S, Donofrio J, Wu J, et al. Sociodemographic factors and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:30-8.
21. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108:697-704
22. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, et al. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:115-21.
23. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:589-98.

24. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, et al. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1089-95.
25. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:535-47.
26. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157-63.
27. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:75-80.
28. Kelly SP, Thornton J, Lyratzopoulos G, et al. Smoking and blindness. *BMJ.* 2004;328:537-8.
29. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-8.
30. AREDS. Risk factors associated with age-related macular degeneration ; A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32.
31. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, et al. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1259-65.
32. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1417–1436.
33. Bone RA, Landrum JT, Guerra LH, et al. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J Nutr.* 2003;133:992–998.
34. Evereklioglu C, Er H, Doganay S, et al. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol.* 2003;106:129–136.

35. Hopley C, Salkeld G, Wang JJ, et al. Cost utility of screening and treatment for early age related macular degeneration with zinc and antioxidants. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:450–454.
36. Lotery A, Trump D. Progress in defining the molecular biology of age related macular degeneration. *Hum Genet* 2007;122:219-236.
37. Klein,R. J. et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308, 385-389 (2005).
38. Yates,J. R. et al. Complement C3 Variant and the Risk of Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 357, 553-561 (2007).
39. Hughes,A. E. et al. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 38, 1173-1177 (2006).
40. Rivera,A. et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum. Mol. Genet.* 14, 3227-3236 (2005).
41. Yang,Z. et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 314, 992-993 (2006).
42. Schrader W.F. Altersbedingte Makuladegeneration. *Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft.* *Ophthalmologe* 2006;103:742-748.
43. Augood CA, de Jong PT, Chakravarthy U, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529–535.
44. Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, et al. Five-Year Incidence of Age-Related Maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology.* 2004;111:1176–1182.
45. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, et al. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34:33-8.
46. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindell LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology.* 1986;93:611-7.
47. Hermans P, Lommatzsch A, Bornfeld N, et al. Angiographisch-histologische Korrelation der späten exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 2003;100:378–383.

48. Macular Photocoagulation Study Group (1991). Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol*. 109:1242–57.
49. Owens S. Indocyanine green angiography. *British Journal of Ophthalmology* 1996;80:263-266.
50. Van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, et al. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:57–77.
51. Ruggeri M, Wehbe H, Jiao S, et al. In vivo three-dimensional high-resolution imaging of rodent retina with spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1808–1814.
52. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2005;112:1734–1746.
53. Fercher AF, Hitzinger CK, Kamp G, et al. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optic Communications* 1995;117:43–48.
54. Chaber S, Helbig H, Gamulescu MA. Time-domain-OCT versus Frequency-domain-OCT. *Ophthalmologie* 2010;107:36–40.
55. Rückmann A, Fitzke F, Bird A. Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Disease Imaged With a Laser Scanning Ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:478-486.
56. Schmidt-Erfurth U. Fortschritt in der Therapie der neovaskulären Makuladegeneration. *Medical Network* 2011.
57. [No authors listed]. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1109-14.
58. [No authors listed]. Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomized trial by argon laser photocoagulation. The Moorfields Macular Study Group. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:745-53.
59. [No authors listed]. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:816-24.

60. [No authors listed]. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1232-41.
61. Schmidt-Erfurth U, Richard G, Augustin A et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:486–494.
62. Arnold J, Barbezetto I, Birngruber R, et al. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:541-60.
63. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, et al. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology*. 2007;114:2183-9.
64. Chan WM, Lai TY, Wong AL, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:337-41.
65. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:638-45.
66. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, et al. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology*. 2006;113:2243-50.
67. Gillies M. Rinsing of the Cannula Prior to Intravitreal Injection. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1572.
68. Gilson MM, Bressler NM, Jabs DA, et al. Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Periocular Corticosteroids, and Photodynamic Therapy (NAPP) Trial Research Group. Periocular triamcinolone and photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1713-21.
69. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Submacular Surgery Trials(SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-

- related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology*. 2004;111:1967-80.
70. Ron Y, Ehrlich R, Axer-Siegel R, et al. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage due to age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2007;221:57-61.
71. Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, et al. Surgical management of submacular hemorrhage. A series of 47 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:62-9.
72. De Juan E Jr, Loewenstein A, Bressler NM, et al. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:635-46.
73. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:313-25.
74. Fujikado T, Asonuma S, Ohji M, et al. Reading ability after macular translocation surgery with 360-degree retinotomy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:849-56.
75. Mruthyunjaya P, Stinnett SS, Toth CA. Change in visual function after macular translocation with 360 degrees retinectomy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2004;111:1715-24.
76. Wong D, Stanga P, Briggs M, et al. Case selection in macular relocation surgery for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:186-90.
77. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805–2816.
78. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
79. Bornfeld N, Pauleikhoff D, Bartz-Schmidt U, et al. New Aspects in the Management of Exudative Age-Related Macular Degeneration – Current Position of the Retinological Society, the German Ophthalmology Society and the Professional Union of Ophthalmologists in Germany. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2009;226:388–395.

80. Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Werther W et al. Annual rates of arterial thromboembolic events in medicare neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 2007;114:2174–2178.
81. Dafer RM, Schneck M, Friberg TR et al. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk. *Semin Ophthalmol* 2007;22:201–204.
82. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-9.
83. Schouten JS, La Heij EC, Webers CA et al. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1–11.
84. Ip MS, Scott IU, Brown GC et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115:1837–1846.
85. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). <http://www.med.upenn.edu/cpob/studies/CATT.shtml>
86. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: A One-year Prospective Study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:249-256.
87. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179–2182.
88. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855–859.
89. Bornfeld N, Pauleikhoff D, Bartz-Schmidt U, et al. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration – Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226:388–395.
90. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344–1349.
91. Heier J, Boyer D, Ciulla T, et al. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Year 1 Results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1532-1542.

92. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. For the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
93. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. For the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
94. Pauleikhoff D, Kirchhof B, Bertram B, et al. DOG. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. Aktuelle Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte. Stand: Dezember 2010.
95. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13.
96. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:239-248.
97. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:315-324.
98. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:566-583.
99. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:43-58.
100. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1901.
101. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:564-572.
102. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-851.

103. Krumpaszky HG, Haas A, Klauss V, et al. Neuerblindungen in Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologie* 1997;94:234-236.
104. Congdon N, O'Colmain BJ, Klaver CC, et al. Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-485.
105. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, et al. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 1999;5:34-38.
106. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 1999;5:27-36.
107. Dong LM, Childs AL, Mangione CM, et al. Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:91-108.
108. Landa G, Amde W, Doshi V, et al. Comparative Study of Intravitreal Bevacizumab versus Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223:370–375.
109. Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. The Effects of a Flexible Visual Acuity–Driven Ranibizumab Treatment Regimen in Age-Related Macular Degeneration: Outcomes of a Drug and Disease Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:405–412.
110. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:81–87.
111. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:59-65.
112. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of One-Year's Treatment with Ranibizumab for Exudative Age-related Macular Degeneration in a Clinical Setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148:409–413.